

CHOLESTERINAEMIE BIJ
DIABETES MELLITUS

B. K. BOOM.

STELLINGEN.

I.

De hoeveelheid cholesterine in het bloedserum van lijders aan suikerziekte staat in nauw verband met den leeftijd van den patient.

II.

Vele gevallen van de ziekte van BANTI berusten op lues.

III.

Toediening van schildklierpraeparaten heeft geen invloed op de uitscheiding van water en natriumchloride door de nieren.

IV.

De meiotagminereactie volgens WISSING heeft geen betekenis voor de herkenning van kwaadaardige gezwellen.

V.

De z.g.n. caverneuze verandering van de vena porta hepatis ontstaat niet door organisatie van een thrombus.

VI.

De behandeling van borstkanker is door toepassing van Röntgenstralen niet verbeterd.

VII.

Het gebruiken van collargol bij pyelographie is verouderd.

VIII.

Angina pectoris berust niet op vernauwing der coronairvaten.

IX.

Wanneer bij puerperale inversio uteri de manueele repositie mislukt, passe men behandeling met den kolpeurynter toe.

X.

De ringvormige troebeling, de z.g.n. ring van VOSSIUS, die na contusie van het oog kan optreden, bestaat uit pigment.

XI.

Bij de behandeling van colitis ulcerosa make men gebruik van lavementen met superol.

XII.

Spontane en massale stolling van het lumbaalvocht (FROIN) is een belangrijk en prognostisch ongunstig verschijnsel bij aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, maar geeft geen aanwijzing over de aetiologie.

XIII.

In de mergholte van de lange pijpbeenderen van honden heerscht een geringe positieve druk.

XIV.

In gevallen van plotseling sterk bloedverlies verdient intraveneuse inspuiting van een oplossing van Arabische gom (volgens BAYLISS) de voorkeur boven bloedtransfusie.

XV.

De onderzoekers uit de neutrale landen hebben den zedelijken plicht pogingen in het werk te stellen de werkers der oorlogvoerende landen wederom tot elkander te brengen.

CHOLESTERINAEMIE BIJ DIABETES MELLITUS

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT
VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN RECTOR
MAGNIFICUS PROF. S. MENDES DA COSTA,
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEES-
KUNDE, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP
DINSDAG 12 OCTOBER 1920 TE 4 UUR, DOOR
BOUDEWIJN KAREL BOOM,
GEBOREN TE EMMEN.

UITGEVERS EN DRUKKERSMIJ. VAN F. VAN ROSSEN, AMSTERDAM

Aan mijne vrouw.

Het verschijnen van dit proefschrift is voor mij eene welkome gelegenheid U, Hoogleeraren, Lectoren en Privaat-Docenten van Medische en Natuur-Philosophische Faculteit dezer Universiteit hartelijk dank te zeggen voor het genoten onderwijs.

In het bijzonder geldt mijn oprechten dank U, Hooggeleerde RUITINGA, Hooggeachte Promotor. De jaren, dat ik het voorrecht had onder Uwe dagelijksche leiding als assistent werkzaam te zijn, zullen voor mij onvergetelijk blijven, niet alleen door de wijze, waarop Gij mij tot internist gevormd hebt, maar ook door Uwen vriendschappelijken omgang.

Ook U, Hooggeleerde VAN RIJNBERK, ben ik zeer veel dank verschuldigd voor den aangenamen tijd in Uw laboratorium doorgebracht, voor Uwe groote welwillendheid en Uwe belangstelling in mijn werk.

U, Zeergeleerde TERWEN, dank ik voor Uwe zoo gewaardeerde hulp bij het overwinnen van chemische moeilijkheden.

Ten slotte een woord van dank aan allen, die op een of andere wijze mij behulpzaam zijn geweest bij het bewerken van dit proefschrift.

INHOUD.

	Bladz.
Inleiding	1
Cholesterinaemie bij diabetes	16
Methode van onderzoek	24
Eigen onderzoek	31
Slotbeschouwingen	51

INLEIDING.

Hoewel cholesterine een reeds lang bekende stof was — in 1775 heeft KONRADI haar ontdekt — werd er vele jaren geen aandacht aan geschonken en kende men haar voor de mensche-lijke physiologie nauwelijks beteekenis toe. Eerst in den laatsten tijd heeft cholesterine de belangstelling van vele onderzoekers getrokken.

AUSTIN FLINT ¹⁾ was de eerste, die gepoogd heeft den rol, dien cholesterine in het dierlijke organisme speelt, na te gaan. Hij verrichtte zijne onderzoekingen bij honden en vond in het bloed van de vena jugularis meer cholesterine, dan in dat van de arteria carotis en evenzoo in de vena femoralis meer dan in de art. femoralis. Hij kwam tot de slotsom, dat cholesterine een stofwisselingsproduct van het zenuwweefsel was.

HOPPE SEYLER ²⁾ had een andere meening. Volgens hem zou cholesterine een splitsingsproduct zijn, dat bij de stofwisseling van alle levende cellen ontstaat en dat daarom ook steeds te vinden is in het dierlijke zoowel als in het plantaardige organisme.

Een derde theorie was die van NAUNYN. Hij nam aan, dat cholesterine niet een product van de algemeene stofwisseling is, maar uit de epitheelcellen ontstaat. Zoo zou b.v. de cholesterine in de gal afkomstig zijn uit de epithelien der galwegen. Uit latere onderzoekingen is gebleken, dat deze opvatting, al is ze jarenlang voor de juiste gehouden, niet met de feiten overeenkomt. BACMEISTER en ASCHOFF ³⁾ bewezen, dat de cholesterine in de gal afkomstig is uit de lever en wisselt met de voeding.

¹⁾ Journ. of Physiologie 1864.

²⁾ SCHÄFER's Textbook of physiology 1898, Dl. I. Pag. 391.

³⁾ BACMEISTER, M. Med. W. 1908. Nr. 5, 6 en 7.

GOODMAN ¹⁾ vond in 1907 door uitgebreide onderzoekingen, dat het cholesterinegehalte van de gal vrijwel evenwijdig loopt met het gehalte van galzuur in de gal en dat beide stijgen bij een voeding, rijk aan eiwit. Hij meende, dat de levercellen onder den invloed van dien eiwittoevoer geprikkeld worden tot grootere werking, in het midden latende of deze prikkel langs directe zenuwbanen vanuit den darm komt of dat producten der spijsvertering, met het bloed in de lever aangekomen, de benodigde prikkels geven. Bij deze onderzoekingen bleek tevens, dat eene maaltijd, die veel cholesterine bevatte, niet leidde tot eene verhooging van het cholesterinegehalte der gal; zelfs trad geen verhooging op, nadat GOODMAN cholesterine intraveneus had ingebracht. De belangstelling werd pas algemeen nadat er methodes waren gevonden, die het mogelijk maakten het gehalte aan cholesterine in kleine hoeveelheden weefsel of weefselvocht te bepalen met groote nauwkeurigheid en met betrekkelijk geringe moeite. Aan GRIGAUT ²⁾, leerling van CHAUFFARD, komt de eer toe de eerste dier methodes te hebben aangegeven, een werkwijze, die ook nu nog veel gebruikt wordt. WINDAUS ³⁾ voegde hier een nieuwe methode aan toe, die de eerste in nauwkeurigheid overtreft, maar omslachtiger is en die ik in een volgend hoofdstuk nader zal bespreken.

In de daarop volgende jaren hebben vele mededeelingen over cholesterine het licht gezien en is onze feitenkennis omtrent het voorkomen van deze stof in het menschelijk lichaam sterk uitgebreid. Ondanks de talloze onderzoekingen is de rol, dien cholesterine in het organisme speelt nog steeds onbekend. Wel is gebleken, dat de opvatting van FLINT, als zou cholesterine in vena femoralis en vena jugularis meer voorkomen dan in art.

¹⁾ Beitr. z. Chem. Ph. u. Path. 1907, Bd. 9. Ueber den Einfluss der Nahrung auf die Ausscheidung von Gallensäuren en Cholesterin durch die Galle.

²⁾ Sem. méd. 1911, Pg. 587.

³⁾ Ber. der Deutsche Chem. Ges. Bd. 42, Pag. 238 (1909) en Z. f. Phys. Chem. Bd. 65, Pag. 110.

femoralis en art. carotis, onjuist was. Volgens GRIGAUT en GUY LAROCHE ¹⁾ is het cholesterinegehalte op een gegeven oogenblik in het bloed overal hetzelfde.

Het zou mij te ver voeren alle kennis, die door de ijverige onderzoekingen omtrent cholesterine aan het licht is gekomen, hier te vermelden en zal ik mij bepalen tot de belangrijkste feiten. Alle onderzoekers zijn het er over eens, dat bij normale menschen het gehalte aan cholesterine in het bloed constant is en schommelt tusschen enge grenzen. De getallen, die hiervoor worden opgegeven, zijn voor de verschillende onderzoekers wisselend, wat vermoedelijk veroorzaakt is door het gebruik van verschillende methodes. Zoo vonden A. CHAUFFARD, GUY LAROCHE en GRIGAUT ²⁾, dat het cholesterinegehalte van het serum 's morgens bij normale menschen met melkdiët bedraagt 1.10 tot 1.80 pro mille. Op een andere plaats ³⁾ geven zij op voor gezonde menschen (nuchter bepaald) 1.50—1.80 ‰. HENES ⁴⁾ vond bij normale proefpersonen 1.10—1.82 gram per 1000 ccm. serum, gemiddeld 1.48 gram. STEPP ⁵⁾ geeft daarvoor op 0.13—0.17 ‰ (nuchter). KLINKERT ⁶⁾ vond bij een rij gezonde personen gemiddeld 1.765 gram per Liter met de methode van GRIGAUT en gemiddeld 1.822 gram per Liter bij een andere serie menschen met WINDAUS' methode. BLOOR en A. KNUDSEN ⁷⁾ noemen 2.000 gram cholesterine in 1000 ccm. serum normaal, DENIS ⁸⁾ geeft als grenzen op 1.67—2.55 gram; AUTHENRIETH en FUNK ⁹⁾ 1.4—1.6 gram.

1) Sem. méd. 13 Nov. 1912.

2) Soc. de biol. séance du 7 janvier 1911.

3) Sem. méd. 1912.

4) Deut. Archiv f. Klin. Med. Bd. 111.

5) Ibidem Bd. 127.

6) Ned. Tijd. v. Gen. 1912, II. Pag. 2045.

7) Journ. of Biol. Chem. Bd. 29, 1917. Pag. 7.

8) Ibidem Pag. 93.

9) M. Med. W. 1913, No. 23.

In het bloed komen behalve cholesterine in vrijen vorm ook esters van cholesterine voor en is men gewoon de cholesterine eerst uit deze esters vrij te maken om daarna het geheele gehalte aan cholesterine te bepalen. De bovengenoemde getallen hebben daarop betrekking en geven de geheele hoeveelheid cholesterine aan. Men kan dus zeggen, dat de hoeveelheid cholesterine in het bloed van een gezond persoon 's morgens voor den maaltijd vrijwel constant is.

Na dit gevonden te hebben, heeft men de onderzoeken naar alle richtingen voortgezet om te weten te komen, of, en zoo ja, onder welke omstandigheden, afwijkingen van dit normale cholesterinegehalte voorkomen. Daartoe is voornamelijk in twee wetenschappelijke centra gewerkt: in Parijs door CHAUFFARD en zijne leerlingen en in Freiburg door HENES, BACMEISTER en anderen. Allereerst werd de invloed van voedselopname nagegaan. Daarbij bleek aan WIDAL, WEILL en LAUDAT ¹⁾, dat door het gebruik van spijsen, die veel cholesterine bevatten (bv. hersenen, eieren en boter) een verhooging van het gehalte in het bloed optreedt. Zoo steeg in één geval het gehalte, dat na 15 uur vasten 1.95^{0}_{00} bedroeg tot 2.60 (3 uur na den maaltijd); in een ander geval bedroegen deze cijfers: 1.74 en 2.72. HENES ²⁾ bevestigde dit. Hij vond stijgingen van 1,42 tot 1,905 en van 2,005 tot 2,235, van 1,605—1,82 en van 1,40—1,565 na cholesterinerijke maaltijden ³⁾. De sterke ondervoeding in Duitschland heeft, althans bij de arme bevol-

1) Sem. méd. 1912, 6 nov.

2) l. c.

3) TERROINE: variations lipo-cholesterinémiques au cours de l'inanition. Journal de Phys. et Path. gen. 15 mai 1914, zag hetzelfde bij honden: na een vetten maaltijd stijgt het cholesterinegehalte in het bloed. Er is echter een duidelijke wanverhouding tusschen de kleine hoeveelheid ingevoerde cholesterine en de vrij sterke stijging in het bloed. Dit bevestigt GRIGAUT: Le cycle de la cholesterinémie. Thèse de Paris 1913.

king der groote steden, het cholesterinegehalte van het bloed doen dalen. ROSENTHAL ¹⁾ en PATRZEK ²⁾ vonden in het serum in enkele gevallen slechts 0,85 gram of zelfs 0,33 gram per Liter, wat zij toeschreven aan het nijpende gebrek aan vleesch, eieren, boter en vet. Deze daling ontbrak bij plattelandbewoners en rijke stadsbewoners.

De verdeeling van cholesterine over de bloedbestanddeelen is niet gelijk. Volgens HENES bevat het serum 53—62 % van de totale hoeveelheid (gemiddeld 55,6 %), de roode bloedlichaampjes de rest (dus 44,4 %). Aan de geringe, normale schommelingen van het cholesterinegehalte nemen serum en roode bloedlichaampjes in gelijke mate deel en HENES vermoedde, dat dit onder pathologische omstandigheden ook het geval zou zijn. Dit is onjuist; de vermeerdering van het gehalte aan cholesterine, bij lijders aan suikerziekte bijvoorbeeld, betreft alleen het serum; daarbij blijft het gehalte der roode bloedlichaampjes hetzelfde (BLOOR)³⁾. Men is daarom gewoon het cholesterinegehalte alleen in het serum te bepalen. Dit gehalte verandert niet door een wandeling of een slaapje (ROUZAUD en CABANIS)⁴⁾ en is behalve na maaltijden ook bij verschillende ziekten veranderd. Terwijl het normaal is bij hartlijders (CHAUFFARD, GUY LAROCHE en GRIGAUT)⁵⁾, bij apyretische longtuberculosepatiënten (CHAUFFARD, RICHET Fils en GRIGAUT)⁶⁾, bij lijders aan galsteen of levercarcinoom of levercirrhose, mits zonder stuwingsgeelzucht en bij patiënten met haemolytischen icterus⁷⁾,

1) ROSENTHAL, Breslau. D. Med. W. 1919, Pag. 571.

2) B. Klin. W. 1919 No. 34. Ueber Cholesterinverarmung des Blutes unter dem Einfluss der Kriegsernährung.

3) W. R. BLOOR. Journ. of biol. Chem. 1916, Page 424.

4) Sem. méd. 1913, Pag. 130.

5) Séance de la soc. de biol. 14-1-1911.

6) Idem. 25-2-1911.

7) Idem. 7-1-1911 en 24-5-1913.

komen bij vele andere ziekten afwijkingen van het normale gehalte aan cholesterine voor, o. a. bij de infectie-ziekten. Hierbij ziet men als regel tijdens koorts hypocholesterinaemie, die weer verdwijnt met het dalen der temperatuur. CHAUFFARD en zijne medewerkers geven hiervan sprekende voorbeelden ¹⁾. Zij hebben bij vele lijders aan besmettelijke ziekten bijna dagelijks het gehalte aan cholesterine in het bloedserum bepaald. Zij zagen o. a. bij normaal verloopende mazelen en bij croupeuze pneumoniën gedurende de koorts een sterke hypocholesterinaemie (0.80 gram per Liter!), die verdween bij daling der temperatuur. Bij gevallen van longontsteking trad vaak na de crisis eene periode van verhoogd cholesterinegehalte op en werden pas na eenigen tijd normale waarden gevonden. De hypocholesterinaemie met de daarop volgende stijging namen zij eveneens waar bij zware gevallen van wondroos (bij licht verloopende gevallen bleef het cholesterinegehalte onveranderd), bij roodvonk, septische endocarditis met slechten afloop en bij typhus abdominalis. Vooral het verloop der cholesterinaemie bij deze laatste ziekte geven zij zeer nauwkeurig weer.

Volgens CHAUFFARD, RICHET fils & GRIGAUT ²⁾ is het cholesterinegehalte bij lijders aan longtuberculose normaal zoolang de temperatuur niet verhoogd is, maar men vindt eene verlaging van dat gehalte bij koortsenden en wel des te sterker naarmate de koorts hooger is en de algemeene toestand slechter.

Wat de andere ziekten betreft, komen de talrijke mededeelingen, die daaromtrent in de literatuur te vinden zijn hierop neer, dat volgens allen, die zich met dit onderwerp hebben beziggehouden, een verhoogd cholesterinegehalte voorkomt bij stuwingsgeel-

¹⁾ Evolution de la cholesterinémie au cours des infections aiguës. Sem. méd. 1911, Pag. 577.

²⁾ l. c.

zucht, bij vele gevallen van nierziekte, bij vrouwen in de laatste maanden der zwangerschap en bij vele lijders aan suikerziekte. Over den stuwingsicterus geeft CHAUFFARD c.s.¹⁾ de volgende getallen: bij hepatitis en angiocholecystitis zonder geelzucht 1.50—1.85 gram cholesterine per Liter bloedserum, bij angiocholitis met icterus 2.25 gram; bij galsteenlijders met lichte of zware geelzucht 3.00—3.90 gram. Een van dezen werd geopereerd en had later een normaal bedrag nl. 1.80 gram; een andere genas zonder operatie: zijn cholesterinegehalte daalde van 3.00 gram tot 1.70 gram. Een patient met levercarc. zonder galstuwung had 1.80 gram cholesterine per Liter serum, eenige anderen met icterus hadden 1.90 tot 2.80 of zelfs 4.10 gram. Bij haemolytischen icterus is daarentegen, zooals boven reeds werd opgemerkt, het gehalte aan ch. normaal. KLINKERT²⁾ geeft bij zijne belangwekkende uiteenzetting van het cholesterinevraagstuk eenige bepalingen. Hem bleek volkomen hetzelfde als CHAUFFARD: niet de aard van het leverlijden, maar de stuwingsicterus bepaalt de verhouding van het cholesterinegehalte. Ik zelf vond in het bloed van een galsteenlijder, onmiddellijk na een aanval, een normaal gehalte aan ch. 1.710 gram; het serum bevatte geen galkleurstoffen.

De eerste mededeelingen over cholesterinetoename in het bloed van nierlijders zijn van CHAUFFARD, LAROCHE & GRIGAUT³⁾. Hunne waarnemingen werden bevestigd door KLINKERT²⁾, BACMEISTER⁴⁾ en HENES. Over dit onderwerp deelde kort geleden ook STEPP⁵⁾ zijne onderzoekingen mede. Hij heeft het gehalte aan cholesterine in het serum nagegaan bij

1) Séance de la soc. de biol. du 7-1-1911.

2) l. c.

3) Comptes rendues 1911, Pag. 108.

4) D. Med. W. 1913, No. 12.

5) l. c.

vele lijdens aan nierziekte in verschillende tijdperken en bij verschillende vormen dier ziekte. Van elken lijder bepaalde hij tevens den bloeddruk, het ureum, — het reststikstof — en het indicaangehalte, de uraemische verschijnselen, het uitscheidingsvermogen der nieren en de al of niet aanwezigheid van retinitis albuminurica. Jammer genoeg is de verrichtte hoeveelheid werk niet evenredig aan de belangrijkheid der uitkomsten. Het cholesterinegehalte gaat niet parallel met het ureumgehalte noch met een der andere waarden, die hij onderzocht. In tegenstelling met BACMEISTER en HENES, die van meening zijn, dat hoe ernstiger de algemeene toestand der nierlijders is, des te hooger het cholesterinegehalte in hun bloed stijgt, vond STEPP, dat bij de langzaam, d. i. in den loop van jaren tot den dood leidende vormen van chronische nierziekte met zeer sterke retentie toch meestal hypercholesterinaemie ontbreekt. Het samentreffen van hypercholesterinaemie en retinitis albuminurica, welke laatste volgens CHAUFFARD een afzetting is van cholesterine in de retina, is vrij zeldzaam en van eenige regelmatigheid tusschen beiden is geen sprake. Merkwaardig is, dat STEPP in alle gevallen van nephrose zeer sterke verhooging van het cholesterinegehalte vond. Hij meent, dat cholesterine van uit de sterk lipoied gedegenerende nieren in het bloed wordt opgenomen. Deze verklaring komt mij niet erg waarschijnlijk voor, want in een naschrift van diezelfde publicatie deelt STEPP mede, dat hij bij honden het cholesterinegehalte bepaald heeft na wegname van beide nieren en dat hij in resp. 34, 39 en 41 uur na de operatie een zeer sterke vermeerdering van de cholesterine vond. Mij dunk, dat bij nephrose dus niet zoozeer de lipoiede degeneratie, als wel onvoldoende nierfunctie de hypercholesterinaemie zal veroorzaakt hebben.

Het onderzoek naar cholesterine in het bloed scheen algemeene beteekenis te krijgen door het vinden van een zeker parallellisme tusschen het cholesterinegehalte van het bloed en dat van de

bijnieren. (KAWAMURA¹⁾, ALBRECHT & WELTMANN²⁾, HUECK³⁾ en WACKER⁴⁾). Deze overeenkomst werd gevonden bij chronische nierziekten, arteriosclerose, diabetes mellitus en bij de zwangerschap. CHAUFFARD en GRIGAUT⁵⁾ meenden, dat cholesterine in de bijnier gemaakt werd en kenden ook aan de corpora lutea een rol bij de bereiding toe. CHAUFFARD grondde zijne meening op het feit, dat er een verregaande overeenkomst in stijging en daling is van het chol. gehalte in de bijnieren en in het bloed en dat de bijnier (en het corpus luteum) het eenige orgaan is, waarin ook onder geheel normale omstandigheden cholesterine-esters in het histologische beeld worden aangetroffen, terwijl in alle andere gevallen organen en weefsels, waarin door middel van het polarisatie-microscoop cholesterine-esters aantoonbaar zijn, zich in pathologischen toestand bevinden.

Men ging de hypercholesterinaemie in een ander licht bezien, immers deze komt voor ten eerste bij diabetes mellitus — een ziekte, waarbij de interne secretie gestoord en de bijnier waarschijnlijk ook veranderd is —; ten tweede, in de laatste maanden van de zwangerschap, een tijdperk waarin de bijnieren eene verandering ondergaan, die op vermeerderde productie wijst; ten derde, bij de chronische nierziekte, waar de rol die de bijnier speelt voor de bloedverhooging nog niet precies bekend is, maar een tijdlang als zeer belangrijk heeft gegolden; ten vierde, bij de stuwingsicterus, waar de gestoorde afvoer van cholesterine verhooging van het gehalte van het bloed verklaart. Bij het optreden van xanthomen, dacht KLINKERT, in zijn reeds meermalen geciteerde publicatie, waarin hij een keurige uiteenzetting van deze secretiestoornistheorie gaf, aan storingen in de functies van het geslachtsapparaat; hiervoor pleit, dat xanthomen

¹⁾ Die Cholesterinverfettung, Jena. Fischer 1911.

²⁾ Wiener Med. W. 1911. Pag. 483.

³⁾ M. Med. W. 1911, No. 30.

⁴⁾ Arch. f. Exp. Path. u. Pharmacol. 1913. Bd. 71, Pag. 373.

⁵⁾ Soc. de biol. 6-7-1912.

meest bij vrouwen van 35 tot 50 jaar voorkomen gelijktijdig met het optreden der menopauze, dus het ophoudender ovariaalfunctie.

Het toekennen van een overheerschenden rol aan de bijnier voor de cholesterinestofwisseling werd spoedig bestreden door LANDAU¹⁾ en ROTSCCHILD²⁾, leerlingen van ASCHOFF.

De eerstgenoemde onderzocht 250 lijken van volwassenen en bepaalde het lipoiedgehalte van de schors van de bijnieren. Verhooging van dit gehalte bleek bij zeer verschillende toestanden voor te komen en ook lage waarden werden bij allerlei ziekten gevonden. LANDAU meende dan ook, dat de vetophooping in de bijnierschors secundair is. Hij voegde er de juiste opmerking aan toe, dat we voor de hyperfunctie van klieren met interne secretie scherp omschreven ziektebeelden kennen en het moeilijk begrijpelijk is, dat bij zulke verschillende toestanden verhoogde werking van de bijnierschors zou bestaan, zonder dat deze zich door andere klinische verschijnselen zou uiten.

Langs een anderen weg kwam ROTSCCHILD tot dezelfde opvatting. Hij nam bij konijnen een of twee bijnieren weg. Na wegnamen van één bijnier ontstond een langzame stijging van het cholesterinegehalte van het bloedserum³⁾ en de andere bijnier werd hypertrophisch; haar gehalte aan cholesterine daalde eerst, om later parallel met het bloedcholesterinegehalte te schommelen. Na wegnamen van beide bijnieren steeg het cholesterinegehalte van het bloed nog sneller dan bij de eerste proef, bovendien nam het cholesterinegehalte van de gal, die bij normale konijnen slechts sporen cholesterine bevat, sterk toe. ROTSCCHILD is dan ook van meening, dat de bijnierschors niet de producent is van de cholesterine, maar dat haar gehalte aan die stof afhankelijk is van dat van het bloed.

¹⁾ D. Med. W. 1913, No. 12.

²⁾ ZIEGLER's Beiträge. Bd. 60, 1915. Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels.

³⁾ Dit werd ook gevonden door TROISIER. Sem. méd. 1912, Pag. 525.

De aanwezigheid van cholesterine in het lichaam kan twee oorzaken hebben, of het wordt ergens in het lichaam gevormd, of het komt met het voedsel binnen. Zooals we boven zagen, is de eerste meening, die vroeger algemeen verbreid was en nog heden door de Fransche onderzoekers ¹⁾ verdedigd wordt, onwaarschijnlijk en moet alle cholesterine afkomstig zijn uit het voedsel. Na vanuit den darm opgenomen te zijn, neemt het, op nog niet bekende wijze, deel aan de stofwisseling, en wordt door de lever met de gal verwijderd, deels als cholesterine, deels omgezet in galzuren, waarna het gedeeltelijk met de ontlasting het lichaam verlaat, gedeeltelijk weer opgenomen wordt. Verhooging van het cholesterinegehalte van het bloed berust dus of op verhoogden toevoer met het voedsel of op vermindering van de uitscheiding door de lever. Van welken invloed het eerste is, blijkt behalve uit het bovengenoemde (zie pag. 4), ook uit de waarnemingen van DE LANGEN ²⁾ en VERHOEF ³⁾.

Voor de verhooging van het cholesterinegehalte bij zwangere vrouwen, lijders aan nierziekte, stuwingsgeelzucht en suikerziekte gaat deze verklaring niet op en moeten we dus een verminderde uitscheiding door de lever aannemen. Men kan ook zeggen: het leverfilter is dan minder doorlaatbaar voor cholesterine. Een krachtig argument voor deze theorie leverden BACMEISTER en HAVERS ⁴⁾, die gelijktijdig het cholesterinegehalte van het bloedserum en van de gal bepaalden bij zwangere honden met galfistels. Tegen het einde der zwangerschap steeg het cholesterinegehalte van het bloed en daalde dat van de gal. Onmiddellijk na het werpen daalde het eerste en steeg het laatste zeer snel: de weinig doorlaatbare lever werd plotseling

¹⁾ CHAUFFARD, GUY LAROCHE et GRIGAUT. XIVE Congrès Français de Médecine. Bruxelles, mai 1920.

²⁾ Gen. Tijdschr. v. Ned. Indië, 1916.

³⁾ Proefschrift 1920, Amsterdam.

⁴⁾ Inauguraldiss, 1914.

sterk doorlaatbaar. CHVOSTEK ¹⁾ heeft voor deze functie der lever reeds een anatomisch substraat gevonden; het zal echter nog moeten blijken in hoeverre de door hem beschreven eigenaardige cellen in de lever voor de cholesterine-uitscheiding van belang zijn.

Al kent men ook aan de lever een groote beteekenis toe, dan behoeft men nog niet aan de klieren met interne secretie allen invloed op de cholesterinestofwisseling te ontzeggen. Immers, de mogelijkheid bestaat, dat de uitscheiding door de lever onder den invloed staat van die klieren en dat deze dus, zij het ook niet op de manier als men vroeger meende, het cholesterinegehalte van het bloed regelen.

Door het feit, dat het gehalte aan cholesterine in het bloed bij gezonde personen tusschen enge grenzen schommelt, ver- toont die stof groote overeenkomst met bloedsuiker en NaCl, die eveneens in constante concentratie in het bloed aanwezig zijn. Het vermoeden ligt voor de hand, dat cholesterine even noodzakelijk voor de werking der lichaamscellen is als glucose en natriumchloride, al kent men den rol, dien cholesterine daarbij speelt, nog in het geheel niet.

Moeilijk is de verklaring van de zgn. ideopathische hypercholesterinaemie. Er zijn eenige gevallen bekend van jonge menschen met uitgebreide xanthomen, waar een zeer hoog cholesterinegehalte in het bloed bestond, zonder dat men een oorzaak kon vinden. Zoo beschreven COYON en GUY LAROCHE ²⁾ een 18-jarigen jongen met talrijke xanthomen in de huid, bij wien, behalve lichte tbc. pulm., geen afwijkingen aanwezig waren en met name geen glucosurie, albuminurie noch icterus bestond. Het cholesterinegehalte in het serum bedroeg

¹⁾ Geciteerd naar ARNING. Z. f. Klin. Med. 1920, Bd. 89.

²⁾ Un cas de xanthome juvénile. Annales de médecine 1914. D1. II.

5.57—5.96 gram per Liter; een zeer vetarm dieet gedurende 15 dagen gebruikt, verminderde dit gehalte niet. AUTHENRIETH en FUNK ¹⁾, THIBIÈRGE en WEISSENBAACH ²⁾ en nog onlangs ARNING en LIPPMANN ³⁾ onderzochten dergelijke patienten. Zij vonden resp. 5.80; 5.75 en 7.50 gram cholesterine per Liter.

Ondanks zeer nauwkeurig onderzoek, vonden zij geen andere afwijkingen en scheen ook de werking der lever ongestoord. De methodes, welke wij bezitten om die werking te onderzoeken, zijn zoo onvoldoende, dat hieruit geen bewijs mag gehaald worden tegen bovengenoemde theorie.

Het cholesterinevraagstuk is er een van zeer algemeenen aard en het onderzoek daarover strekt zich dan ook zoodanig uit over bijna alle gebieden der normale en der pathologische physiologie, dat men zich bij het bestudeeren tot een klein onderdeel moet beperken. Het kwam mij voor, dat de cholesterinaemie bij diabetes zich hier heel goed toe leende op grond van de volgende overwegingen:

Het cholesterinegehalte van het bloed is verhoogd bij lijders aan diabetes, chronische nephritis of stuwingsgeelzucht, terwijl ook bij gezonde vrouwen gedurende de graviditeit een verhooging aanwezig is. Gaan we na, in hoeverre deze ziekten met elkaar overeenkomen, dan is het duidelijk, dat bij allen een vergiftiging van het organisme voorkomt door stofwisselingsproducten. ⁴⁾

¹⁾ M. Med. W. 1913.

²⁾ Xanthome tubéreux disséminé et généralisé avec hypercholesterinémie considérable. Soc. méd. des hôpitaux, 1911.

³⁾ Essentielle Cholesterinaemie mit Xanthombildung, Z. f. Klin. Med. 1920. Bd. 89.

⁴⁾ JOSLIN zegt, zonder opgave der bronnen, dat ook bij chronische alcohol-vergiftiging verhooging van het cholesterinegehalte aanwezig is. Twee dronkaards, die ik kon onderzoeken, hadden beiden chronische nephritis, wat op zich zelf al reden voor hypercholesterinaemie kan zijn.

Gedurende de zwangerschap wordt het moederlijk organisme door stoffen vergiftigd over wier aard men niet nader is ingelicht en wier oorsprong door de verschillende schrijvers op verschillende plaatsen wordt gezocht. Het blijft nog een open vraag of daarbij chronische autointoxicatie, resorptie van bacterieproducten of wel van stofwisselingsproducten, hetzij van het foetus (VAN DER HOEVEN), hetzij ook van placenta (VEIT) of uteruswand (TREUB) in het spel is (PEL ¹).

Even weinig zeker is onze kennis omtrent den aard der stoffen, welke den lijder aan nephritis vergiftigen en welke ten laatste het lichaam naar de uraemie voeren,

Met onze kennis der galstuwing is het weinig beter gesteld. Er bestaat dan vergiftiging met galbestanddeelen, waarvan de galzure zouten verreweg de belangrijkste zijn, maar waarbij men de galkleurstoffen eveneens in aanmerking moet nemen (DE BRUIN). De vraag, welke stoffen bij choledochus-afsluiting het organisme vergiftigen, wordt nog ingewikkelder door het feit, dat men den lever een „ontgiftende” werking toeschrijft, al kent men den aard der stoffen, die „ontgiftigd” worden slechts ten deele. Waar dus mogelijk bij galstuwing deze functie ook in meerdere of mindere mate gestoord is en het lichaam behalve door de bestanddeelen der gal ook door andere ons nog onbekende stoffen wordt aangevallen, zijn wij niet in staat den gang der vergiftiging door quantitatieve bepalingen te vervolgen, evenmin als bij zwangerschap en nephritis.

Wel echter bij de diabetes. Nadat STADELMANN ontdekt had, dat bij diabetisch coma een groote hoeveelheid oxyboterzuur wordt uitgescheiden en hij het vermoeden had uitgesproken, dat het coma diabeticum eene zuurvergiftiging zou zijn, hebben NAUNYN en zijne leerlingen, onder wie vooral MAGNUS-LEVY

¹) De ziekten van Nieren en Nierbekken. 4e druk, pag. 361.

moet worden genoemd, deze theorie met groote scherpzinnigheid verdedigd.

Zoowel door bepaling der tolerantie voor koolhydraten als door het meten van de acidosis kunnen we ons een oordeel vormen over den ernst van een bepaald geval van diabetes en zijn we in staat het verloop der ziekte nauwkeurig te volgen.

Ik hoopte door gedurende langen tijd het cholesterinegehalte waar te nemen en tegelijkertijd het verloop van den diabetes te onderzoeken eenig verband tusschen beide te kunnen vaststellen.

Daarbij waren de omstandigheden mij gunstig, daar suikerzieken in het algemeen langen tijd in de ziekenhuizen verpleegd worden en de hoeveelheid voedsel steeds nauwkeurig bekend is.

In een volgend hoofdstuk zullen we zien wat over cholesterinaemie bij diabetes in de litteratuur te vinden is.

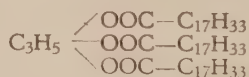
CHOLESTERINAEMIE BIJ DIABETES.

Reeds in den tijd, toen aderlatingen voor allerlei kwalen een uitstekende behandeling werden geacht en men ook aan het macroscopisch bloedonderzoek grooter waarde toekende dan tegenwoordig, trok het melkachtige serum van vele lijders aan suikerziekte den aandacht. Het serum maakte den indruk veel vet te bevatten, en men sprak daarom in die gevallen van lipaemie, totdat FISCHER ¹⁾ aantoonde, dat in het bloed van die lijders behalve vermeerdering van vet, toename van cholesterine voorkomt en dat het dus noodzakelijk is een lipoidaemie en een lipaemie te onderscheiden. KLEMPERER en UMBER ²⁾ hebben deze onderzoekingen voortgezet. Melkachtig serum is niet karakteristiek voor zwaren diabetes noch diabetisch coma; ze ontbreekt vaak in die gevallen. Is ze aanwezig, dan berust ze voor een deel op vermeerdering van cholesterine en lecithine en slechts voor ongeveer de helft op werkelijke vetvermeerdering. Ze vonden hoeveelheden vrij cholesterine in het serum, die 3- tot 4-maal (in een geval 10-maal) het normale bereikten.

De lipoïeden en het vet komen normaliter in 4 vormen in het bloed voor: ³⁾

1. *Vetten*: verbindingen van glycerine met vetzuren, gewoonlijk oleïne-, palmitine- of stearinezuur.

Bv. Trioleïne, een verbinding van glycerine met oleïnezuur:

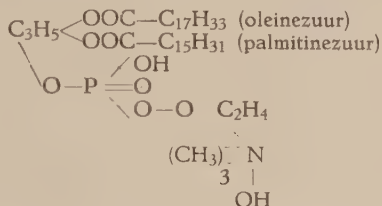


1) Virch. Arch. Bd. 172, 1903.

2) Z. f. Klin. Med. Bd. 61, 1907 en Bd. 65, 1908.

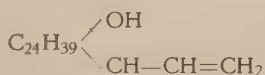
3) JOSLIN. The treatment of diabetes mellitus, 1917, Pag. 96.

2 *Lecithine*: een verbinding van glycerine met 2 moleculen vetzuren en een molecule phosphorzuur, aan welke laatste een molecule choline vastzit:



Er zijn verschillende Lecithinen: cephaline, myeline, sphingomyeline, paramyeline, aminomyeline, assurine, e. a. Allen samen noemt men phosphatiden.

3. *Cholesterine*:



een onverzadigde éénwaardige alcohol.

4. *Cholesterine-esters*: verbindingen van cholesterine met een vetzuur, gewoonlijk oleine of palmitinezuur. De formule voor cholesterine-oleinaat is als volgt:



De vetzuren vormen ongeveer 44 pCt. van het totale gewicht der cholesterine-esters.

Door BLOOR ¹⁾ en IVAR BANG ²⁾ zijn methodes aangegeven om afzonderlijk te bepalen:

1. het totaal der vetzuren, dus die uit de vetten, uit de lecithine en uit de cholesterine-esters.

¹⁾ Journ. of Biol. Chem. 1914, pag. 378 en JOSLIN, l. c.

²⁾ Biochem. Ztschr. Bd. 91.

2. Lecithine.

3. Cholesterine, zoowel de vrije als die uit de cholesterineesters.

De chemische bepalingen van deze stoffen zijn moeilijk. Cholesterine is een betrekkelijk goed bekende chemische verbinding en is diegene der lipoïeden, die het gemakkelijkste bepaald kan worden. Dit is dan ook de reden, waarom het aantal onderzoekingen over cholesterine zooveel grooter is dan die over lecithine en vetzuren en ik mij bij mijn onderzoek tot cholesterine bepaald heb.

KLEMPERER en UMBER en later ook BANG hebben zich afgevraagd, waar de verhoogde hoeveelheden vet en cholesterine bij diabetes vandaan kwamen. Ze overwogen de volgende mogelijkheden:

1^o. eenvoudig transport vanuit de normale vetdepôts. Dit is zeer onwaarschijnlijk, want de vetdepôts, die onderzocht zijn (subcutane vet en vet van het mesenterium) bevatten nauwelijks meetbare hoeveelheden cholesterine.

2^o. Vermeerderd celverval. Het zou kunnen, dat bij verval van cellen cholesterine vrij kwam, die nauw met de eiwitten verbonden was geweest. Men dacht hierbij het eerst aan het centrale zenuwstelsel, dat zeer rijk is aan lipoïeden. KLEMPERER en UMBER vonden in de hersenen van een 31-jarig lijder aan diabetes, die in coma overleden was en wiens serum voor den dood zeer veel cholesterine bevatte, 3,311 pCt. cholesterine, evenveel als bij een 25-jarig zelfmoordenaar (3,066 pCt.). Het vetgehalte van de nieren van den eerste was eveneens normaal, zoodat men deze veronderstelling als onjuist ter zijde moest zetten.

3^o. Uit de voeding. Het is zonder twijfel, dat de voeding invloed heeft op de hoeveelheid cholesterine in het bloed en het blijft steeds een groote moeilijkheid te bepalen, welke rol bij de

hypercholesterinaemie van diabetes toekomt aan het dieet en hoeveel aan de ziekte zelf moet worden toegeschreven, ja, het lijkt op het eerste gezicht niet onmogelijk, dat alleen het dieet de verhooging bepaalt.

Om den invloed daarvan zooveel mogelijk uit te schakelen, heb ik eenige lijdens aan suikerziekte enkele maanden vrijwel hetzelfde dieet gegeven en alle venapuncties 's morgens om 11 uur verricht, dus kort voor den hoofdmaaltijd en ongeveer 4 uur na het ontbijt. Ook andere onderzoekers waren gewoon op dien tijd hunne patienten bloed af te nemen. De verschillen, die tusschen de sera van lijdens aan diabetes bestaan, zijn, ook bij onderling gelijk dieet, zóó groot, dat ik meen, dat er behalve het voedsel nog een andere factor is, die op het gehalte van cholesterine in het bloed invloed heeft en die in het organisme zetelt. Ik kom hierop later terug,

Dit onderwerp is het laatste, dat door den helaas jong gestorven genialen onderzoeker IVAR BANG onderhanden is genomen. In eene mededeeling,¹⁾ die na zijn dood verschenen is, op een tijdstip dat ik reeds driekwart jaar met mijn proefschrift bezig was, behandelde hij de diabetische lipoidaemie.

Na overweging der boven besproken mogelijkheden kwam hij tot de meening, dat waarschijnlijk verschillende oorzaken tot het verhoogde lipoiedgehalte meewerken, o.a. anomalien der stofwisseling. Hij liet daarop dezen zin volgen: „Was man am meisten betrifft der Diabetischen Lipoidaemie entbehrt, sind die Tatsachen“. Systematische onderzoekingen der lipoieden bij diabeteslijders gedurende langen tijd en onder verschillende omstandigheden, moeten ons den weg wijzen, zeide BANG. Het spreekt van zelf, dat deze opmerking voor mij eene aansporing was om met de onderzoekingen voort te gaan, al kon ik deze niet op zóó uitgebreide schaal verrichten als BANG. Hij bepaalde

¹⁾ Biochem. Ztschr. Bd. 94.

bij 19 patienten het vetgehalte van het serum en bij 8 patienten het totale gehalte aan cholesterine, de cholesterine-esters afzonderlijk, het lecithine-, het bloedsuikergehalte, de phosphatiden en het aceton- en glucosegehalte van de urine. Hij onderzocht in het geheel 23 patienten, maar de tijd, dat hij ze kon waarnemen, was niet lang en wisselde van 4 dagen tot hoogstens 3 maanden. Alle lijders kregen vrijwel hetzelfde dieet, waarvan het gehalte aan koolhydraten, vet en eiwit nauwkeurig bekend was. BANG onderzocht het bloed driemaal daags: nuchter, voor het middagmaal (12 uur) en 's avonds 6 uur (voor het avondeten). Het talrijkst zijn de waarnemingen over het vetgehalte van het bloed. Dit is gewoonlijk bij lijders aan zwaren diabetes, nuchter, hooger dan bij normalen. Door vetrijke voeding stijgt in den loop van den dag de lipaemie. Deze stijging is zeer wisselend voor de verschillende personen, echter grooter bij suikerzieken dan bij normalen, vaak zelfs veel grooter. Daaruit blijkt, dat het diabetische organisme het vermogen mist of althans in geringere mate bezit om het vet uit het bloed, parallel met de resorbtie uit den darm, op te nemen en te deponeren. Dit is een verschijnsel van leverinsufficiëntie, daar in de eerste plaats de lever het vet moet opnemen. Na de stijging van het vetgehalte van het bloed daalt dit 's nachts langzaam en is den volgenden morgen óf normaal óf iets te hoog. Dit laatste is dus nog een alimentaire hyperlipaemie.

Hierbij dient opgemerkt te worden, dat de lijders, waarvan BANG het bloed onderzocht, behandeld werden door Prof. K. PETRÉN. Deze heeft den raad van zijn leermeester NAUNYN om bij suikerzieken, behalve koolhydraten ook het eiwit te beperken, zoover doorgevoerd, dat hij zijne patienten zoo goed als geen eiwit geeft, weinig koolhydraten, maar zeer veel vet. Zooals hij op eene lezing in Amsterdam, eenige maanden geleden, vertelde, schroomt hij niet drie ons vet per dag voor te schrijven (soms zelfs vijf ons!) en maakt hij gebruik van z.g.n. boterdagen,

waarop uitsluitend boter wordt toegediend. Het is, dunkt mij, niet te verwonderen, dat BANG zeer sterke lipaemie vond bij deze lijders, die door den aard van hunne ziekte toch reeds neiging tot hooge vetwaarden hadden.

BANG onderzocht het cholesterinegehalte van het bloed van acht suikerzieken. Bij vier van hen was het normaal, bij drie zoo goed als altijd normaal en slechts bij één was steeds belangrijke hypercholesterinaemie. Hij meende, dat vermeerdering van het cholesterinegehalte van het bloed lang niet zoo vaak voorkomt als vermeerdering van het vetgehalte en vermoedde, dat de eerste evenals de laatste van alimentairen oorsprong is.

BANG merkte op, dat niet alleen de duur van de verhooging van het vetgehalte van het bloedserum na een maaltijd meestal langer is bij lijders aan suikerziekte dan bij normalen, maar dat de stijging meestal ook veel aanzienlijker is. Deze verschijnselen, die hij aan onvoldoende werking van de lever toeschreef, zag hij bij lichte gevallen van diabetes weer verdwijnen, bij zwaardere gevallen bleven ze meestal onveranderd.

Langs een geheel anderen weg, dan in de inleiding is beschreven, kwam BANG dus tot de slotsom, dat bij diabetes vaak onvoldoende werking van de lever bestaat. Deze betreft nu eens het vermogen van vetopname, dan weer de uitscheiding van cholesterine, soms beiden gelijktijdig.

Behalve de bovengenoemde is het aantal mededeelingen over cholesterinaemie bij diabetes gering; de meeste onderzoekers, die het cholesterinevraagstuk hebben bewerkt, geven als het ware terloops eenige getallen op. APERT, PECHERY en ROUIL-LARD¹⁾ vonden met de methode van GRIGAUT waarden, die lagen tusschen 1.02 en 2.49 gram chol. per Liter serum en die meestal de bij normalen gevonden niet overtroffen. Zij kwamen

¹⁾ Sem. Méd. 1912, pg. 287.

tot de slotsom, dat er geen verband bestaat tusschen glycaemie en cholesterinaemie; dit is ook later door anderen bevestigd. Op het XIVde congrès Francais de Médecine, dat in Mei van dit jaar in Brussel gehouden werd, is het cholesterinevraagstuk uitvoerig besproken. CHAUFFARD zeide daar o.a.: „Ces observations (bepalingen van het cholesterinegehalte bij diabetes) répondent à des cas isolés, et il faut bien le dire exceptionnels. Il était intéressant de faire une étude systématique de la teneur en graisses et en lipoides du serum de tous les diabétiques.”

In nevenstaande tabel heb ik de uitkomsten van eenige onderzoekers samengevat; men denke er wel aan, dat enkelen alleen de vrije cholesterine bepaald hebben en niet de esters en dat de opgave van MEDAK en PRIBRAM het totaal gehalte aan cholesterine in 1 Liter bloed betreft en niet in 1 Liter serum, zooals gewoonte is.

Schrijver	Aard van de bepalingen	geen of lichte acidosis	sterke acidosis of coma
KLINKERT	chol. + chol. esters in 1 L. serum in grammen	1.510 ♂ 66 j. 2.835 2.415 3.610	3.340 3.500 3.580 4.965
KLEMPERER en UMBER	alleen vrije chol. in 1 L. serum in grammen	0.90 ♀ 42 j.	3.493 ♂ 37 j. 3.89 3.196 3.36 ♂ 50 j. 9.142 } 10 3.656 2.20 { ♂ 22 j. 2.674 { 4.375 ♂ 31 j.
MEDAK en PRIBRAM	chol. + chol. esters in 1 L. bloed in grammen	1.7675 -	0.897
HENES	chol. + chol. esters in 1 L. serum in grammen	1.28 { 1.7784 } ♂ 54 j. 1.388 { 1.404 } ♂ 62 j. 1.680 { ♂ 68 j. 1.832 \ spooralbum. 1.800 ♂ 57 j. 2.336 { 2.662 } ♂ 57 j.	2.915 ♀ 28 j. alb. +
REWALD	idem.		1.95 ♂ 42 j. 21.6 ! ♂ 25 j.
BÜRGER en BEUMER	idem.	4.123 ♂ 50 j. 0.636 ♂ 70 j.	3.066 ♀ 25 j. 5.891 ♀ 30 j. 4.807 ♀ 17 j.
I. BANG	afzonderlijk cholesterine en cholesterine esters in 1 L. serum (hiernaast opgeteld)	3 bepalingen van 0.16 0.28 gemiddeld 2.31 13 j. 4 bepalingen van 0.16 -- 0.26 gemiddeld 2.20 21 j.	4 bepalingen van 0.11 -- 0.23 gemiddeld 1.6 24 j. 5 bepalingen van 0.25 -- 0.44 gemiddeld 3.10 33 j.

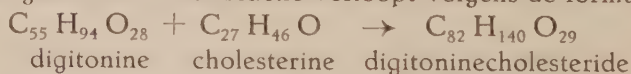
METHODE VAN ONDERZOEK.

Voor de cholesterine is pas groote belangstelling ontstaan, nadat er methodes waren bekend gemaakt, die, zonder voor de kliniek al te tijdroovend te zijn, het mogelijk maken het gehalte aan cholesterine in het bloed te bepalen met betrekkelijk eenvoudige hulpmiddelen en zonder voor elk onderzoek meer dan eenige ccm. bloed te gebruiken.

De eerste werkwijze is aangegeven door GRIGAUT en wordt met de wijzigingen, die BLOOR ¹⁾ en ook AUTHENRIETH en FUNK ²⁾ er later in hebben aangebracht nog zeer veel toegepast.

Ze maakt gebruik van de Liebermann-Burchardsche reactie: cholesterine in chloroform en azijnzuur-anhydride opgelost, vertoont met sterk zwavelzuur een groene verkleuring, waarvan de intensiteit afhankelijk is van de hoeveelheid cholesterine.

Toen ik met mijn onderzoek aanving, was azijnzuur-anhydride niet meer voorhanden en de grondstoffen, waaruit het gemaakt wordt niet aanwezig. Ik kon dus de verschillende kleurmethodes niet toepassen en was aangewezen op een andere methode, nl. die van WINDAUS. Deze berust op het feit, dat bij samenvoeging van een warme alcoholische oplossing van cholesterine en een alcoholische oplossing van digitonine, na afkoeling een kristallijn neerslag ontstaat van digitonincholesteride. Omdat deze stof vrijwel onoplosbaar is in alcohol ³⁾ (evenals in aether of water), wordt bij voldoende aanwezigheid van digitonine al het cholesterine gebonden. Deze reactie verloopt volgens de formule:



1) BLOOR, Journ. of Biol. Chem. Band XXIV.

2) M. Med. W. 1913, Pg. 1243.

3) Oplosbaarheid in warme alcohol 1 op 50000.

Door filtreren en wegen van het achtergebleven neerslag leert men de hoeveelheid der samengestelde verbinding kennen, waarvan cholesterine het $\frac{386.35}{1589.06}$ ste deel is (zooals uit het moleculair gewicht blijkt). Practisch komt het hierop neer, dat cholesterine-digitonide voor een kwart uit cholesterine bestaat. De fout, die men dan maakt, is slechts zeer gering.

Deze methode van WINDAUS heeft het voordeel, dat ze chemisch onberispelijk en zeer nauwkeurig is en betrekkelijk weinig moeite vereischt. Een nadeel is de lange duur, want pas na een week komt men tot een resultaat; bovendien is de bewerking kostbaar door de groote hoeveelheden aether en alcohol welke vereischt worden.

Nadat ik een half jaar bezig was, kwam azijnzuur-anhydride weer in den handel en had ik de methode van GRIGAUT kunnen toepassen. De ongunstige resultaten daarmede in het laboratorium van Prof. SNAPPER verkregen en het verlangen om uitkomsten te hebben, die ik met de eerste proeven zou kunnen vergelijken, deden mij besluiten met de methode WINDAUS voort te gaan.

Het belang van een nauwkeurige beschrijving der gevolgde methode voor de beoordeeling der verkregen resultaten, rechtvaardigt een uitvoerige bespreking.

Van bloed, door venapunctie verkregen, wordt òf door centrifugeeren òf door het een dag in de ijskast te laten staan het serum afgescheiden en afgepipetteerd. 5 cM³ hiervan (met een geijkte pipet) doet men in een KJELDAHL-buis en voegt daaraan toe 50 cM³ van een lichtgele 8% oplossing van KOH in alcohol. Deze oplossing mag niet te oud zijn, de lichtgele kleur verandert dan door verharsen in een bruinroode.

Op de KJELDAHL-buis brengt men een koeler en verhit gedurende 1 $\frac{1}{2}$ uur op een waterbad. Deze verwarming, die aan het uittrekken met aether moet voorafgaan, dient om de cholesterine-

esters, die in het serum voorkomen, te splitsen. Na afkoeling giet men de vloeistof in een scheitrechter en spoelt de KJELDAHL-buis eenige malen met alcohol 96 pCt. om, totdat alles uit de buis verwijderd is. In den trechter giet men 50 cM^3 verschen aether, schudt en laat dezen staan. Er vormt zich onderaan een klein laagje loog. De bovenstaande aether giet men door een glazen trechter in een tweeden scheitrechter en voegt bij den eersten weer 50 cM^3 aether. Na schudden en bezinken weer de aether in den tweeden scheitrechter overgieten. Na dit een derde keer te hebben herhaald, bevat de tweede scheitrechter 150 cM^3 aether + een hoeveelheid alcohol. Om dit mengsel te reinigen van de loog, die er nog in aanwezig is, voegt men 50 cM^3 aq. dest. toe, laat deze uitzakken en wegloopen en daarna doet men er weer 50 cM^3 water bij. Als dit ruim 12 uur gestaan heeft en het water daarna verwijderd is, bevat het aethermengsel geen loog meer. Voor de zekerheid kan nog een derde maal met water gewasschen worden, of zoolang, tot het water, dat met de aether in aanraking geweest is, geen alcalische reactie meer vertoont. Het aether-alcoholmengsel, waarin de cholesterine opgelost is, wordt daarna in een distilleerkolf gedaan en in een waterbad verhit tot alle aether weg is. Door toevoegen van warme alcohol 96 pCt. wordt het restant opgenomen. Men giet het over in een kolfje, spoelt de distilleerkolf met warme alcohol geheel schoon en voegt ook het spoelsel bij het kolfje. Bij deze warme alcohol, waarin dus de cholesterine zich bevindt, wordt 10 cM^3 gevoegd van een warme 1 pCt. oplossing van digitonine (Merck) in 90-percentige alcohol. Het is noodzakelijk deze oplossing vóór bijvoeging te filtreeren, want het digitonine zooals het door de fabriek afgeleverd wordt, is niet geheel zuiver. Immers als dit wel het geval was, zou alle digitonine in alcohol moeten oplossen, terwijl in werkelijkheid er steeds eenige of meerdere witte korrels zijn, die niet oplossen. Om deze te verwijderen is filtratie noodzakelijk.

In de oplossing van cholesterine, waaraan digitonine is toegevoegd, vormt zich na bekoeling een kristallijn neerslag van cholesterine-digitonide. Het duurt vrij lang voordat alle cholesterine uit de oplossing gebonden is en daarom kan pas na 5 dagen het filtreren plaats vinden. Men schudde de eerste dagen het kolfje eenige malen om. Op een met asbest gevulde GOOCH-filter, dat eenige malen $1\frac{1}{2}$ uur in een moffeloven verhit is tot het gewicht constant is geworden, giet men den inhoud van het kolfje. Het filter wordt aan eene zuiginrichting aangesloten, zoodanig, dat het filtraat opgevangen kan worden. Na het kolfje eenige malen met alcohol te hebben omgespoeld, wordt het filter met alcohol en aether nagewasschen. Het moet nu gedroogd worden tot zijn gewicht constant is. Hiervoor is het voldoende het filter een nacht, dus pl.m., 16 uur in een stoof van 110° te laten staan en het daarna 8 uur in een exsiccator te zetten. Het is echter zekerder en daarom beter na de eerste weging het filter nog eens in stoof en exsiccator te drogen en opnieuw te wegen. Men is dan zeker van een constant gewicht ¹⁾. Door het gevonden gewicht te verminderen met het gewicht van het filter vóór de filtratie weet men hoeveel cholesterine-digitonide op het filter is achtergebleven. Een kwart van dit gewicht is de hoeveelheid cholesterine, die in de 5 cM^3 serum, welke men onderzocht heeft, aanwezig was. Aangezien men gewoon is het cholesterinegehalte uit te drukken in grammen per Liter wordt het gevonden bedrag nog met 200 vermenigvuldigd. De waarde van deze methode wordt het best getoond met eenige voorbeelden.

1) VERHOEF zegt in zijn proefschrift op pag. 17, dat digitonine-cholesteride zóó hygroscopisch is, dat bij hem na één dag in een exsiccator het gewicht steeds aanmerkelijk was toegenomen. Ik zag dit nimmer; ook na wekenlang bewaren in een exsiccator bleef het gewicht steeds volkomen constant. Vermoedelijk was de digitonine-cholesteride door VERHOEF niet voldoende gereinigd, zoodat ze nog loog bevatte, die, zooals bekend, uiterst sterk water-aantrekkend is.

In plaats van 5 cM³ serum ging ik uit van 2 cM³ van een cholesterine-oplossing, die 292.8 mgr. in 50 cM³ alcohol 96 pCt. bevatte. In die 2 cM³ was dus 11.7 mgr. cholesterine.

Ik vond de eerste keer 11.3 mgr. cholesterine terug en bij een latere proefneming 12.1, de eerste maal dus 3.4 pCt. te weinig, de tweede maal 3.4 pCt. te veel. Dat bij de verschillende manipulaties wat verloren gaat en men dus te weinig vindt, is begrijpelijk; hoe echter te veel gevonden kan worden, is minder duidelijk. Het gemiddelde van beide bepalingen was precies 11.7 mgr.

Verder verrichtte ik eenige dubbelbepalingen door serum in twee porties te verdeelen en beide op de bovenbeschreven manier te onderzoeken. Het waren de volgende:

	Pat. C.	{	3 1/2 cM ³ serum	32.8 mGr. chol.-digitonide			
3.6 mGr. verschil ($\pm 11 \frac{0}{0}$)		{	3 1/2 " "	29.2			
	Pat. P.	{	3 1/2 " "	31.2			
5.0 mGr. verschil ($\pm 14 \frac{0}{0}$)		{	3 1/2 " "	36.2			
	Pat. Ke.	{	3 1/2 " "	51.2			
4.4 mGr. verschil ($\pm 9 \frac{0}{0}$)		{	3 1/2 " "	46.8			
	Pat. H.	{	5 " "	48.0			
0.6 mGr. verschil ($\pm 1 \frac{0}{0}$)		{	3 1/2 " "	33.2			
	(dus in 5 " "			47.4			
	Pat. Ko.	{	3 1/2 " "	51.2			
2.0 mGr. verschil ($\pm 4 \frac{0}{0}$)		{	3 1/2 " "	49.2			
	Pat. Sch.	{	5 " "	41.6			
1.2 mGr. verschil ($\pm 3 \frac{0}{0}$)		{	5 " "	40.4			
	Pat. Hi.	{	5 " "	34.0			
0.4 mGr. verschil ($\pm 1 \frac{0}{0}$)		{	5 " "	34.4			
	Pat. A.	{	5 " "	37.8			
2.2 mGr. verschil ($\pm 6 \frac{0}{0}$)		{	5 " "	35.6			
	Pat. D.	{	5 " "	39.4			
0.0 mGr. verschil (0 $\frac{0}{0}$)		{	5 " "	39.4			

De uitkomsten zijn, de eerste drie patienten uitgezonderd, goed. Uit die eerste drie blijkt echter, dat verschillen tot 14 pCt. toe kunnen voorkomen en dat men dus pas het cholesterinegehalte van een serum verhoogd mag noemen als het verschil met het normale minstens $1\frac{1}{2}$ pCt, bedraagt. Het gemiddelde gehalte aan cholesterine, bepaald met de methode van WINDAUS is, volgens KLINKERT 1.822 Gr. per Liter (zie boven). Bij een serie gezonde personen kreeg ik de volgende uitkomsten (hierbij zijn de vrouwen niet onderzocht vlak voor of na hun menstruatie, omdat het cholesterinegehalte dan verhoogd is, GONALONS¹⁾, CHAUFFARD²⁾):

T. B.	vrouw	17 jr.	1.59
A. R.	man	32 „	1.71
J. v. S.	vrouw	32 „	1.44
H. W.	vrouw	33 „	1.40
J. L.	vrouw	30 „	2.16
B. P.	vrouw	50 „	2.025
C. G.	vrouw	16 „	1.645
J. B.	man	24 „	1.71
H. J.	vrouw	30 „	1.71
D.	vrouw	26 „	2.16
A.	vrouw	21 „	1.835

$$19.385 : 11 = 1.76$$

Dit getal van 1.76 is iets lager dan KLINKERT vond, maar komt overeen met andere schrijvers. Ik deed nog een andere controleproef, maar kreeg daarmee niet zulke goede uitkomsten.

Van 8 cM³ serum nam ik 4 cM³ en bepaalde op de gewone wijze het cholesterinegehalte. Bij de resteerende 4 cM³ deed ik

¹⁾ Variations de la cholesterinémie pendant le cyclemenstrual et la lithiase biliaire. La Presse méd. 1917, pag. 365.

²⁾ Les variations de la cholesterinémie durant le cycle menstrual. La Presse méd. 1917, pag. 329.

2 cM³ van boven beschreven cholesterine-oplossing, zoodat ik 11.7 mgr. cholesterine toevoegde en bepaalde daarna eveneens het cholesterinegehalte. In de eerste 4 cM³ vond ik 7.1 mgr. cholesterine, in de tweede 4 cM³ 16.9, dus een verschil van 9.8 mgr. cholesterine, terwijl het verschil moest zijn 11.7 mgr. De fout kan zoowel zitten in de eerste als in de tweede bepaling of in beide en de proef is daarom m. i. van minder belang dan de boven beschreven controleproeven.

De methode-WINDAUS geeft door haar talrijke bewerkingen veel gelegenheid voor kleine fouten, die allen tezamen op het eindresultaat een grooten invloed kunnen hebben.

Het verdient aanbeveling van elk serum door twee bepalingen de nauwkeurigheid der uitkomsten te vergrooten. Voor mijne proeven was dit niet zoo noodzakelijk, omdat ik de patienten zeer vaak onderzocht en het gehalte aan cholesterine in het serum meestal op dezelfde hoogte blijft. Als het serum slechts éénmaal nagezien kon worden, deed ik bijna steeds dubbelbepalingen.

Door toevoegen van te weinig digitonine zijn in Mei 1919, toen die stof tijdelijk niet verkrijgbaar was, meerdere proeven mislukt. In het geheel verrichtte ik ruim honderd bepalingen.

EIGEN ONDERZOEK.

Zooals ik reeds mededeelde, was het mijne bedoeling na te gaan hoe het cholesterinegehalte zich gedraagt bij lijders aan suikerziekte en er daarbij vooral op te letten of er eenig verband is tusschen de mate van cholesterinaemie en acidosis. Terwijl vorige onderzoekers bij enkele diabeteslijders het cholesterinegehalte bepaalden, heb ik gepoogd bij eenzelfde lijder gedurende langen tijd het chol.-gehalte waar te nemen en op die manier een beter inzicht in de cholesterinestofwisseling te verkrijgen.

Nu is het in de praktijk gemakkelijker van vele patienten 1- of 2-maal het bloed te onderzoeken, dan enkele patienten gedurende vele maanden achtereen waar te nemen. Velen onttrekken zich op den duur om de een of andere reden aan het onderzoek, ook de herhaalde aderlatingen vormen voor de patienten een bezwaar om terug te komen.

De lijders, die ik het langst heb kunnen waarnemen zijn de volgende:

1. J. P., man, 17 jaar. Fabrieksarbeider, verpleegd op de afd. van Prof. RUITINGA in het Binnen-Gasthuis van 25 Januari—14 Augustus 1919.

Anamnese: sinds eind 1917 voelde hij zich moe, kon zijn werk niet doen en was magerder geworden. Hij at veel, was van tijd tot tijd dorstig, waterde zeer veel, werd van 27 Dec. 1917—Juli 1918 in het Binnen-Gasthuis verpleegd, is daar suikervrij ontslagen, heeft het een paar maanden goed gemaakt, daarna kwamen de vroegere klachten weer terug. Bij de tweede opname (op 25 Jan. 1919) waren, behalve de genoemde bezwaren, geen andere klachten aanwezig, geen jeuk, geen gezichtsstoornissen, e. a.; ontlasting geregeld.

Vader en moeder zijn goed gezond, 1 zuster van 9 jaar is 4 jaar geleden aan suikerziekte overleden, 2 broers zijn gezond.

Bij onderzoek werd niets bijzonders gevonden. Lever en milt niet vergroot. Patient woog 48,5 K.G. Bloeddruk niet verhoogd. Urine reageerde zuur, alb. zwak positief. Urobiline neg. sed.: enkele leucocyten. In de fundus oculi geen afwijking.

Pat. kreeg per dag 2 eieren, 2 ons vet vleesch, 1 ons kaas, 1 ons boter en eenige porties groente, meestal kool. Bij dit strenge diët bevatte de urine die in hoeveelheden van 2—4 liter werd afgescheiden, steeds suiker en ge-

lukte het mij niet door groentedagen en van NOORDEN'sche haverkuren of rijstkuren de urine suikervrij te krijgen. De Amerikaansche hongermethode ter behandeling der diabetes was mij toen nog onbekend.

Wij hadden dus te maken met een zwaar geval van diabetes; ook de jeugdige leeftijd en het sterven van een jong zusje aan die ziekte wezen daarop.

Het zou te ver voeren het vrijwel dagelijks bepaalde suikergehalte der urine weer te geven en dit is ook voor de beoordeeling niet noodzakelijk. Hieronder volgt een verkort overzicht van het urine-onderzoek en daarbij het cholesterinegehalte van het bloed:

Datum	Hoeveelheid v. d. urine	S. G.	Percentage glucose	Grammen glucose per dag	Lichaams- gewicht	Diët	β -oxy boterzuur	Cholesterine gehalte
25 Jan.	2100	1020	1.69	35.5	48.5	streng + 20 gr. bicarb. na.	?	1.79
30 "	2000	1020	0.98	19.6		groentedag	0.350/0	
14 Febr.	3200	1025	2.15	68.8	48.7	streng	0. —	2.44
26 "	4000	1020	1.69	67.6	49.0	+ 10 gr. bicarb.	0. —	
6 Mrt.	3000	1025	2.24	67.2	48.1	streng	0.350/0	3.34
19 "	4750	1025	2.38	113.8		"	0.400/0	3.44
4 April	3200	1028	3.11	99.5	51.0	"	0.300/0	2.73
23 "	4800	1026	4.20	201.6		"	0. — ?	
28 "	3000	1026	4.01	120.3		alcoholtag hier- tusschen een haverkuur	0.500 0	3.34
12 Mei	3000	1025	2.68	80.4	51.1	streng melkkuur	0. —	3.50
27 "	3900	1027	4.35	170	50.8	streng	0.150 0	3.50
9 Juni	2000	1026	5.04	101	50.6	"	0. —	
15 "	3200	1021	3.15	101	49.5	"	0.70	3.93
30 "	1000	1028	3.40	34	49.0	na melkkuur	spoor	
12 Juli	4900	1021	3.04	147	49.1	streng	0.70	
17 Sept.	thuis		3.65			"	0.65	2.29
29 "			6.15			"	0.45	
14 Oct.			2.83			"	1.72	
20 "			3.47			"	0.60	2.42
4 Nov.			4.9			"	0.40	
27 "			4.1			"	0.70	
16 Dec.			3.8			"	1.0	bepaling
30 "			5.6			"	0.5	mislukt

8 Maart 1920 comateus overleden.

Bij dit ernstige geval van diabetes was het cholesterinegehalte van het serum zeer sterk verhoogd, niet parallel gaande met de acidosis. Wel was gedurende het geheele verblijf in het gasthuis de reactie van GERHARDT op diaceetzuur positief, maar de hoeveelheid β -oxyboterzuur wisselde. Zoo was bv. op 12 Mei na gisting in de urine geen linksdraaiing aanwezig, toch was het gehalte aan cholesterine even hoog als bv. op 19 Maart, toen in de urine 0.40 pCt. β -oxyboterzuur aanwezig was. Deze lijst bevestigt ook het reeds bekende feit, dat er geen verband bestaat tusschen de hoeveelheid cholesterine in het serum en het suikergehalte van de urine.

Terwijl patient op de afdeeling verpleegd werd, was het cholesterinegehalte hooger dan later, toen hij thuis was. Toch was zijn diët, naar de moeder mij uitdrukkelijk verzekerde, precies gelijk aan dat in het gasthuis. Het eenig verschil was, dat patient meer liep, dus meer beweging nam. Zoowel in het gasthuis als later thuis, snoepte patient, die verstandelijk nog al achterlijk was, af en toe.

Het cholesterinegehalte werd in het geheel niet beïnvloed door haver- of melkkuren. Men zie bv. hoe het gehalte van 28 April—27 Mei constant bleef ondanks de kuren.

Een dergelijk geval is patient No. 2.

2. DOORTJE D., vrouw, 14 jaar. Verpleegd op de afd. van Prof. RUITINGA van 23 April tot 31 December 1919.

Anamnese: In begin 1919 heeft ze voor 't eerst gemerkt, dat ze snel vermoeid was, werd eenigen tijd later dorstig, begon veel te eten en vermagerde. Moest ook meer wateren dan vroeger. Verder geen enkele klacht.

Vader overleden aan diabetes, was potator. Moeder gezond, 15 kinderen, waarvan er 2 aan diabetes zijn overleden en 8 aan andere ziekten. Een zuster van patiente lijdt aan toevallen, één aan tbc. pulm.

Aan de ziektegeschiedenis ontleen ik het volgende :

Datum	Hoeverheid urine	S. G.	Suiker gehalte	Dia- ceet- zuur		Diëet	Chol. geh.
29 April	1100	1030	3.120/0	+	9 gr. NaHCO ₃	groente 2 eieren 120 gram boter 50 " kaas 100 " brood 100 " aardap. 1/2 ons spek 100 gram visch	2.495
Was weldra suikervrij							
8 Mei	2200	1016	0.—	+	idem	als boven maar slechts 50 gr. brood	

Patiënte bleef een tijd suikervrij, hield buitengewoon serieus haar diëet, kreeg in Juli glycosurie, die niet week. 20 Juli werd begonnen met een hongerkuur volgens ALLEN. Ze kreeg den 5den dag na 't hongeren bij een diëet van 443 cal. reeds glycosurie, die door hernieuwd hongeren verdween. De urine bleef bij klimmend diëet suikervrij tot 18 Augustus, daarna moest patiënte weer hongeren. Hoewel het diëet uitgebreid werd, bleef de urine steeds suikervrij. Af en toe spoor aceton en diaceetzuur.

Zoo was de toestand toen ik 17 September nogmaals het chol.gehalte bepaalde. Dit bedroeg 3.42 gr. per Liter. Er bestond duidelijke xanthosis diabetica.

Pat. ging achteruit en stierf 31 Dec. 1919 in coma. Het cholesterinegehalte van het zeer lipaemische serum bedroeg 30 Dec. 3.85 gr. per Liter.

Uit dit geval blijkt nog duidelijker dan uit het voorgaande, dat er geen evenredigheid bestaat tusschen de acidosis en de cholesterinaemie. Op 17 Sept. bv. was de acidosis zeer gering en glycosurie niet aanwezig bij zeer hoog cholesterinegehalte. Vrijwel ditzelfde gehalte was tijdens het coma aanwezig, zoodat de veronderstelling¹⁾, dat het chol.gehalte vlak voor het coma zou dalen, niet juist is. Het verdient de aandacht, dat deze patient, die op geheel andere wijze dan de vorige behandeld werd, toch een even hoog cholesterinegehalte vertoonde.

¹⁾ MEDAK en PRIBRAM. B. Klin. W. 1915, pag. 706 en 740.

No. 3. L., man, 50 jaar. Boekbinder.

Anamnese: In Juni 1917 geopereerd wegens een liesbreuk. Bij onderzoek der urine bleek glycosurie te bestaan. Pat. had toen geen enkele klacht. Na diëet verdween de suiker uit de urine. Pat. hield het diëet ongeveer 8 weken vol, daarna niet meer. In Oct. 1918 werd hij dorstig, hongerig, vermagerde, kreeg polyurie. Daarbij was hij vermoeid, had last van hoofdpijn. De klachten namen toe tot pat. zich in Jan. 1919 liet opnemen. Af en toe last van jeuk. Geen furunculosis. In de familie geen diabetes, jicht of vetzucht. Vader overleden aan een borstziekte. Moeder gezond, 83 jaar oud. Een broer overleden aan tbc. pulm. Pat. is gehuwd, geen kinderen. Geen abusus alcoholi et nicotini.

Bij onderzoek van den patient vond ik geen afwijkingen, behalve in de longen enkele vochtige niet klinkende rhonchi in beide onderkwabben.

Urine: zuur, alb. neg. Fundus oculi normaal.

Aan zijn ziektegeschiedenis ontleen ik het volgende:

Datum 1919	Hoeveelh. urine	S. G.	% glucose	Glucose in grammen per dag.	Aceton	Diaceet- zuur.	β oxy boter- zuur.	Diëet.	Gew.	Chol. geh.
12 Jan.	4500	1031	5.93	26.7	+	-	-	groente 2 eieren 2 ons vet vleesch 1 ons kaas 1 ons boter 200 gr. wit brood 250 gr. melk	49.9	
20 Jan.	3300	1029	2.93	96.7	+	-	-	als op 12 Jan. maar slechts 50 gr. brood	52.5	2.71
27 Jan.	3000	1023	1.74	51.2	+	zw. +	-	5 gr. bicarb. Na. geen brood, geen melk,	52.5	2.86
14 Feb.	3200	1025	1.92	61.4	+	+	-	10 gr. bicarb. Na. rijstkuur hoofdkost 10 gr. bicarb. Na.	53.9	2.03
24 Feb.	3200	1015	0.56	17.9	+	-	-	hoofdkost	55.	
3 Mrt.	3200	1026	2.25	72	+	-	-	id. 5 gr. bicarb. Na.	54.5	2.41
16 "	3000	1030	3.00	90	+	-	-	id. 5 gr. bicarb. Na.		2.615
28 "			1.58		+	-	-	id.	57.5	2.85

Pat. is ontslagen en heeft zijn werk hervat op 1 April.

Datum	Hoeevelh. urine	S. G.	o/o glucose	Glucose in grammen per dag	Aceton	Diacet- zuur	βoxy-boter- zuur	Diët	Gew.	Chol. geh.
14 Apr.			0.~		—	—		idem		2.790
28 „			0.~		—	—		idem		2.875
12 Mei			0.~		—	—		id. + 100 gr. aardap.		2.85
26 „			0.33		—			id. + id. + 50 gr. brood		
10 Juni			0.~		—			idem + 100 gr. brood		
23 „			0.~		—			idem + 150 gr. brood		
15 Juli			spoor		—			idem + 200 gr. brood	58.6	
28 „			0.~		—			idem + 50 gr. brood		
4 Aug.			0.~		—			idem + 100 gr. brood		
8 Sept.			2.50		—			streng + 200 gr. brood	59	2.16
24 „			0.~		zw. +	—		streng		
30 „			0.~		zw. +	—		idem		
6 Oct.			0.~		zw. +	—		idem + 100 gr. brood		
20 „			0.~					idem + 150 gr. brood		
14 Nov.			spoor					idem + 150 gr. brood		
28 „			0.~		zw. +	—		idem + 50 gr. brood		
15 Dec.			spoor		zw. +	—		idem + 100 gr. brood		
25 „			0.~		zw. +	—		idem + 100 gr. brood		2.58
1920										
8 Jan.			0.~		zw. +	—		idem + 100 gr. brood		
20 „			0.~		zw. +	—		idem + 100 gr. brood		

In Februari griep, daarna ook bij streng diët glycosurie.

24 Mrt.		spoor		+	—	streng	
9 Apr.		0.~		+	—	groente en vet	
13 „		spoor		+	—	streng	61
20 „		0.~		+	—	idem	K.G.
20 Mei		0.~		+	—	idem + 50 gr. wittebrood	

Deze patient heeft zijn suikerziekte op veel lateren leeftijd gekregen dan de beide vorigen. Hoewel hij zeer nauwkeurig diëet hield, is hij niet suikervrij geweest gedurende zijn verblijf in het gasthuis; daarbuiten, zijn werk verrichtende, verdween direct alle suiker uit de urine. Er was toen ook geen acidosis. Ondanks deze oogenschijnlijke verbetering bleef het chol. gehalte van het bloedserum hoog. De tolerantie voor koolhy. bedroeg in Juli pl.m. 175 gr. wittebrood, daalde daarna en was in Nov. nog slechts 150 gr., na de griep in Februari werd de tolerantie 0. Ook was er toen lichte acidosis.

Bij deze langzaam progressief verloopende diabetes is het chol.gehalte vrijwel steeds constant pl.m. 2,6, dus duidelijk verhoogd.

No. 4. Ko., 32 jaar, timmerman.

Opgenomen op de afd. van Prof. RUITINGA 3 Aug. 1918; ontslagen 4 Dec. 1918. Daarna tot zijn dood poliklinisch verder behandeld.

Anamnese: In het voorjaar van 1917 bemerkte pat. dat hij 'slap, mager en prikkelbaar werd. Daarbij was hij dorstig, de eetlust was normaal. In de urine werd suiker gevonden (9 pCt.). Na opname in het Wilh. gasthuis verdween de glycosurie snel, hij bleef er zes weken. Na zijn ontslag uit het ziekenhuis heeft hij diëet gehouden; de hoeveelheid bruin brood, die hij gebruiken kon, steeg van 100 gr. tot 250 gr. In Jan. 1918 kwam de suiker terug, hij is blijven sukkelen tot Augustus en werd toen in het B.G. opgenomen. De suikeruitscheiding, die 4 Aug. 252 gram bedroeg, verdween snel, was de tweede helft van Augustus steeds nul, maar kwam in September weer terug, ondanks het gebruik van een koolhydraatvrij diëet. De glycosurie is verder steeds blijven bestaan. Nooit albuminurie.

Het lichaamsgewicht bedroeg 5 Sept. 1918 74 K.G. en 2 Dec. d.a.v. 77 K.G. De acidosis was van die maanden wisselend, na gisting vertoonde de urine nooit linksdraaiing, dus was β -oxyboterzuur afwezig. De reactie van GERHARDT was meestal positief.

Deze patient, lijdende aan een zwaren vorm van suikerziekte, verliet op eigen verzoek 4 December het gasthuis, maar is verder steeds onder observatie gebleven. Pat. hield slecht diëet en het

is mij daarom niet bekend hoeveel voedsel hij tot zich genomen heeft, wel zeide hij steeds veel vet te gebruiken. Voor het verdere verloop meen ik te kunnen volstaan met de volgende getallen:

Datum.	Hoeveelh. urine	% glucose.	Aceton.	Diaacet.	β -oxy boterzuur.	Diëet	Gew. in K.G.	Chol. geh.
1919								
8 Jan.	2400	4,53	—	—	0	vet, vleesch, visch, kaas, groente, boter, eieren	79	
20 "		4,67	—	—	0			
6 Feb.		6,60	—	—	0			
17 "		5,29	—	—	0	streng + 150 gr. roggebrood	78	1,665
27 "	2100	5,89	+	+	0,40 ^{0,0}	streng, geen k.h.	76	
6 Mrt.	2600	3,79	+	+	0,70	streng, geen k.h.	77,5	1,665
20 "	2500	3,30	+	?	0,70	streng + 150 gr. roggebrood	77,3	2,475
10 Apr.	2500	3,85	+	+	0,60	id. id.	77,1	1,920
28 "	2200	5,50	+	+	0,97	id. id.		
1 Mei	2200	3,74	+	+	0,40	id. id.	78,2	
12 "		7,15	+	—	0,40	streng + 1 K.G. aardap. + 200 gr. roggebrood		1,78
27 "		5,95	+	+	0,50		77,5	
10 Juni		5,58	+	+	0,60			1,46
23 "	2700	6,48	+	+	0,25			
21 Juli	3100	4,63	+	+	0,50	van alles gegeten		
1 Sept.		6,50	+	+	0,97			
24 "	3300	6,73	+	+	1,00	streng + 2 K.G. zoete appelen + 200 gr. bruin brood		2,06
1 Oct.	3000	6,07	+	+	0,85	streng + 1½ K.G. zoete app. + 250 gr. bruin brood	72,5	
15 "	2700	9,90	+	—	0,85	alles gegeten		
3 Nov.	3300	5,80	+	—	0,85			28 Oct. 3.60 ¹⁾
10 "	3500	3,5	++	++	2,5 ^{0,0}	alles gegeten		
11 "	coma							
14 "	Excitus in coma							

1) Tweemaal bepaald.

No. 5. S., man, 41 jaar, los werkman.

Anamnese: In 1913 kreeg patient plotseling heftige pijn in den buik, rondom den navel, hij heeft daarbij gebrakt en later geel gezien. De pijn straalde niet uit, de ontlasting was lichtgekleurd. Gedurende het volgende jaar af en toe dezelfde verschijnselen in lichten graad. In 1914 weer een heftige aanval. In 1915 van Mei tot November sterke icterus, ontkleurde ontlasting, donkere urine; daarbij pijnen in den buik, die van plaats wisselden en ook wel naar de lendenen uitstraalden. 10 November heftige pijn onder de rechter ribbenboog. Daarna opgenomen op een chirurgische afdeling. Patient was sterk vermagerd. Lever was vergroot tot 2 vingers onder de ribbenboog, pijnlijk ongeveer in de galblaasstreek. Galblaas niet te voelen. De icterus is langzaam verdwenen, maar in de bovenbuik bleef patient pijnlijk, zoowel spontaan als bij druk. Vet-faeces.

Bij een operatie, die op 3 Dec. 1915 plaats vond, werd sterke pancreatitis gevonden, geen galsteen. Er werd een galblaasfistel aangelegd, waarna pat. 2 Maart 1916 genezen ontslagen is in goeden voedingstoestand. (Gewicht 61.75 K.G.).

Bijna 3 jaar later, 11 Jan. 1919 werd pat. op de afdeling van Prof. RUITINGA opgenomen wegens glycosurie. Hij was sinds 5 weken dorstig en hongerig, waterde veel. De laatste maanden was hij spoediger moe dan vroeger en vermagerd.

Hij heeft geen pijn meer in de bovenbuik gehad, ook geen andere klachten.

Lues, gonorrhoe, potatorium in confesso. Pat. is 29 Maart uit het B. G. ontslagen op eigen verzoek, is daarna aan zijn werk gegaan, dat vrij zwaar was (leggen van kabels). Van diët houden was thuis vrijwel geen sprake.

Datum.	Hoeveelh. urine.	o/o glucose.	Aceton.	Diaceetzuur	β -oxy boterzuur.	Diët.	Gew.	Chol. geh.
15 Jan.	3000	3.51	—	—	0	groente, 2 eieren, 1 ons kaas, 1 ons boter, 2 ons vet vl. 150 gr. witbrood, 250 gr. melk.	57.5	
20 „	2600	2.48	—	—	0	id., maar 50 gr. br.	59.2	2.20
27 „	2400	1.50	—	—	0	geen br. en melk	60.1	2.04
4 Febr.	2300	0.05	—	—	0	150 gr. cognac, anders niets.	60.7	
16 „	2200	1.32	zw. +	—	0	als 15 Jan. maar geen br. of melk. op.	60.8	1.92
25 „	2800	1.01	zw. +	—	0	streng, zonder bij- kost.	62.6	
3 Maart	2800	1.41	—	—	0	streng, id. id.	63.0	1.71
14 „	3000	4.04	zw. +	—	0	id. + 100 gr. witbr.		
17 „	3000	2.45	+	+	0.05	id. na broodont- trekking.		2.17
28 „	3200	3.30	+	+	0	streng.	66.0	1.42
29 Maart naar huis en aan het werk.								
14 April		1.76	—	—				
28 „		?	—	—		o.a. sperzieboonen en glutenbrood.		
12 Mei		2.86	—			van alles.		
26 „		3.13	—			id.		
10 Juni		3.44	—			id.		
16 „		5.00	—			id.		1.94
30 „		5.67	—			id.		

Bij dezen patient, die in 1915 een pancreatitis gehad heeft, waarschijnlijk door galsteenen veroorzaakt, heeft zich langzamerhand diabetes ontwikkeld. Wij moeten dus wel aannemen, dat het ontstekingsproces in de pancreas chronisch is geworden, al ontbreken locale klachten. Uit de ziektegeschiedenis van de chirurgische afdeling blijkt niet of er ten tijde van de acute pancreatitis al glycosurie was. Daar deze historia morbi overigens zeer

nauwkeurig gemaakt is, mogen wij wel besluiten, dat glycosurie toen nog niet bestond en later is opgetreden als gevolg van aantasting der LANGERHANS'sche eilandjes.

Het gelukte in 1919 niet pat. suikervrij te maken met de toen gebruikelijke middelen: alcoholdagen, VAN NOORDEN'sche haverkuur, groentedagen en koolhydraatvrij diëet. We hadden dus te doen met een zwaar geval van diabetes. Het cholesterinegehalte was echter normaal met kleine schommelingen.

De patiënten 1, 3 en 5 lagen naast elkaar op één zaal en kregen allen hetzelfde voedsel. Quantitatief maakte alléén de groente verschil, omdat zij hiervan verschillend groote porties namen, de rest was voor allen precies gelijk.

Daar groente geen of sporen cholesterine bevat, is dit niet van belang.

Bezien wij het cholesterinegehalte van het bloed op één dag, bijv. 3 Maart, dan blijkt een groot verschil:

No. 1. Pat. P. 3.34 (op 6 Maart bepaald, diëet 3, 4, 5, 6 Maart en volgende dagen hetzelfde).

No: 3. Pat. L. 2.41.

No. 4. Pat. S. 1.71.

Deze uitkomsten zijn niet toevallig, want bij pat. 1 was het gehalte van cholesterine voortdurend sterk verhoogd, bij pat. 5 was het steeds normaal en pat. 3 stond tusschen beiden in. Men vergelijkte hunne dieeten en zie, dat het voedsel niet alleen op 3 Maart maar vrijwel steeds gelijk was. Immers alle drie waren zware gevallen van diabetes, die als regel kregen de koolhydraatvrije hoofdkost, af en toe afgewisseld door alcohol-, groente- en haverdagen.

Hoewel het aantal patiënten klein is, meen ik toch wel de gevolgtrekking te mogen maken, dat de hoeveelheid cholesterine, die met het voedsel ingenomen wordt, niet de eenige factor is voor het ontstaan van hypercholesterinaemie bij diabetes, maar dat daarnaast nog een invloed van het lichaam zelf aanwezig moet zijn.

Er volgen nu nog enkele patiënten, die ik slechts één of enkele malen onderzocht heb.

6. K., man, 39 jaar, boekdrukker.

Anamnese: In 1915 kreeg pat. last van droge keel en spoedige vermoeidheid. Na eenige maanden kreeg hij groote eetlust, polyurie, vermagering en sterke dorst. De tanden werden carieus en brokkelden af. Vaak kuitkrampen.

Ouders overleden, oorzaak onbekend.

Vrouw lijdt aan toevallen. 3 kinderen.

Geen abusus alcoholi et nicotini. Geen venerische infectie.

Pat. is van Oct. 1916 tot Dec. 1919 in het Binnen-Gasthuis verpleegd. Bij fysisch onderzoek geen afwijkingen, urine bevatte geen eiwit.

Al dadelijk bleek patient een zwaren vorm van diabetes te hebben, maar toch gelukte het de urine na verscheidene honger-dagen suikervrij te krijgen en te houden. Bij een diëet, dat bestond uit 120 gr. boter, 100 gr. spek, 1 K.G. groente, 3 eieren, cognac en 45 gr. havervlokken, bleef de urine suikervrij tot Aug. 1917, toen de glycosurie terugkwam. De acidosis was echter aanzienlijk, diaceetzuur steeds —. Wel bleef het bij eiwit-vetdiëet nog een tijd goed gaan, maar al veelvuldiger werden de dagen, dat een spoortje glucose aanwezig was. Hongerdagen hielpen in den beginne om dit te verwijderen, maar vanaf Aug. 1918 werd de glycosurie continu. Zoowel de strikeruitscheiding als de acidosis namen langzaam toe en op 2 Oct. 1919, toen het cholesterinegehalte in het bloedserum 3.39 gr. per Liter bedroeg, gaf het urine-onderzoek het volgende:

Totale hoef. 5200 cM³ S.G. 1026. Reactie zuur. 2.27 pCt. glucose 1.60 pCt. β -oxyboterzuur! Aceton en diaceetzuur-reacties + + +. Lichaamsgewicht 51.2 K.G.;

en op 12 November d.a.v.:

600⁰ cM³ S.G. 1025. Zuur. 3.0 pCt. gluc. 1.1 pCt. β -oxyboterzuur. Aceton en diaceetzuurreacties + + +. Daarbij was

het cholesterinegehalte in het bloedserum **3.50** gr. per Liter ¹⁾).

Het diëet was zoowel op 2 October als 12 November: 100 gr. wittebrood + een vrijwel koolhydraatvrij diëet van 2 eieren, 150 gr. boter, 1 K.G. groente, 100 gr. spek en 50 gr. kaas, steeds afgewisseld door een hongerdag of door zgn. groentedagen.

Patient heeft 8 December 1919 het gasthuis verlaten.

Hij behoort tot dezelfde groep als de patienten 1 en 2.

No. 7. Mej. M., 70 jaar. Opgenomen in het Binnen-Gasthuis 10 April 1919, ontslagen 18 September 1919.

Anamnese: Al vele jaren last van moeheid, hevige dorst en groote honger. Daarbij moest ze vaak wateren. Af en toe pruritus vulvae. Een enkele maal „pijn en branden op het water”. Is niet vermagerd. Heeft alle tanden verloren, sterke haaruitval.

Is opgenomen, omdat ze sinds een maand 3 zweren op den rechter voet-rug had, waarvan 1 gangraeneus.

Op 11 April scheidde zij met een diurese van 1800 cM^3 . 57,6 gr. glucose uit bij het volgende diëet:

50 gr. kaas, 2 eieren, 100 gr. spek, 250 gr. vleesch, 350 gr. groente, 100 gr. wittebrood en 100 gr. aardappelen.

Aceton neg. Alb. zw. + sed. veel leucocyten, enkele erythrocyten, geen cylinders, veel epitheelcellen.

Bij hetzelfde diëet scheidde zij 25 April 2700 cM^3 . urine uit met 2,22 pCt. glucose (dus totaal 50 gram). Aceton —.

Het cholesterinegehalte bedroeg den volgenden morgen **1,61 gr.** Door inplaats van 100 gram, slechts 50 gram brood te geven, daalde de suikeruitscheiding tot 30 gram. Pat. kreeg 28 April temperatuursverhooging tot 38,1, diarrhoe en braken. 30 April en 1 Mei waren alcoholdagen, waarop behalve 125 gr. cognac niets verstrekt werd dan thee en koffie.

Op 1 Mei vond ik in het serum **2,135 gr.** chol. De diurese was dien dag 800 cM^3 . met 3.05 pCt. glucose.

¹⁾ Dubbelbepaling.

5 Mei is de glucosurie verdwenen. De voet werd eerder slechter dan beter. Op 15 Mei werd het bloedsuikergehalte bepaald, dit bedroeg nuchter 0,16 en na een proefontbijt van 150 gr. brood 0,26, dus verhoogd.

Bij een volgend onderzoek van het urinesediment werden behalve leucocyten en erythrocyten ook korrelcilinders gevonden, zoodat patiente dus aan nephritis leed. Ik heb het bloed niet verder onderzocht, omdat bij chronische nephritis vaak het cholesterinegehalte van het bloedserum verhoogd is en dit de beoordeeling dus zou bemoeilijken.

Pat. heeft 18 Sept. met genezen rechtervoet en zonder glycosurie de kliniek verlaten, de tolerantie was 100 gr. wittebrood.

No. 8. K. W. H., man, 56 jaar. Havenarbeider. Opgenomen 10 Sept.—23 December 1919.

Anemnese: Na de Spaansche griep, in Oct. 1918 doorgemaakt, is pat. gaan sukkelen. Hij werd mager, dorstig en buitengewoon hongerig, moest veel wateren en voelde zich zwak. Zijn haar viel uit.

Geen andere verschijnselen van diabetes. Vrouw gezond, maar kinderloos, ook nooit abortus gehad. In de familie geen suikerziekte, jicht of vetzucht.

Bij physisch onderzoek geen afwijkingen. Geen albuminurie. Eenige dagen na opname was de urine al suikervrij bij een koolhydraatvrij dieet.

Op 2 October werd gevonden:

Hoeveelheid urine 3000. SG. 1020. Glucose —, Aceton +, diaceetzuur —. Gewicht 62 K.G. Cholesterinegehalte van het serum 2,35 gr. per liter.

Op 12 November:

Hoeveelheid urine 3000. SG. 1028. Glucose 2,1 pCt., Aceton +, diaceetzuur —. Gewicht 64,7 K.G. Cholesterinegehalte 2,40 gr. per liter.

Het diëet was op beide dagen gelijk en hetzelfde als van pat. 6. Daar pat. H. echter snoepte, is het niet mogelijk de juiste hoeveelheid genomen voedsel op te geven.

No. 9. C., 24 jaar, man, werkman aan de Gem. Telefoon.
In B.G. opgenomen 22 Sept.—3 Oct. 1919.

Typische klachten sinds pl.m. 1 jaar. In Nov. 1918 12 weken ziekenhuisverpleging. Haaruitval, kuitkramp. Zeer nerveus.

In de familie geen diabetes, Abusus nicotini et alcoholi. Geen geslachtsziekten.

Bij fysisch onderzoek geen afwijkingen. Geen albuminurie.

Zware vorm van diabetes. 25 Sept. het volgende:

Hoeveelheid urine 2000. SG. 1025. 0,78 pCt. Glucose. Aceton +, diaceetzuur +. Diëet 1 K.G. groente, 250 gr. boter (z.g. groentedag), 18 gr bicarb. natr.

Cholesterinegehalte in serum 2.90 gr. per Liter. Gewicht 66.4 K.G.

20 April 1920. Patiënt teruggezien. In de urine 2 pCt. glucose bij koolhydraatvrij dieet.

No. 10. S. v. O., vrouw, 71 jaar.

Anamnese: Al zes jaar lang hevige dorst, later is er polyphagie en polyurie bijgekomen. Ze houdt sinds het begin der klachten diëet. Is 3 Dec. 1919 in het B.-G. opgenomen wegens wonden aan de vulvae als gevolg van pruritus. Sinds 1 jaar is pat. vermagerd en verzwakt. In de familie geen diabetes. Geen andere klachten.

Bij onderzoek van pat. blijkt niets bijzonders, behalve *xanthomen* in rechter ooghoek en boven het rechter ooglid. Er is matige arteriosclerose met vergrooting van het linker hart.

In de urine is geen albumen. Lichaamsgewicht 41.8 K.G.

Op 11 Dec. bedroeg het cholesterinegehalte van het serum 2.43 gr. per Liter bij een dieet van 1000 gr. groente, 2 eieren, $\frac{1}{2}$ ons kaas, 50 gr. boter, 2 ons vet vleesch, 1 ons ham, 100 gr. aardappelen en 50 gr. wittebrood.

Ze waterde dien dag 1950 cM³ urine. S.G. 1027. 2.5 pCt. glucose, acetonreactie zwak +, diaceetzuur negatief.

No. 11. A. V., vrouw, 49 jaar. Verpleegd in Binnen-gasthuis van 10—27 April 1919.

Anamnese: Typische klachten sinds 1914, heeft vrijwel geen diëet gehouden. In den laatsten tijd sterke haaruitval en pruritus vulvae. Af en toe oedeem aan de beenen, soms hartkloppingen. Spoedig kortademig. In de familie geen tbc. Pat. is zeer korpulent, weegt 82.3 K.G.

Bij onderzoek der urine blijkt pat. behalve aan diabetes ook aan nephritis te lijden. Er is albuminurie, het urinesediment bevat leucocyten, erythrocyten en cylinders.

Ondanks het bestaan van nierziekte en diabetes was het cholesterinegehalte van het bloedserum normaal, nl. 1.765 gr. per L. Op den dag van onderzoek (15 April) was de diurese 1500 cM³. S.G. 1024, 2.80 pCt. glucose, aceton —. Pat. was pas 4 dagen op diëet. De acetonreactie in de urine bleef neg. Door het korte verblijf in de kliniek is de tolerantie voor koolhydraten niet bekend, deze bedroeg minder dan 50 gr. brood en 100 gr. aardappelen.

No. 12. Een dergelijke patiënt als No. 11 was L. B., vrouw, 60 jaar.

Uit het niet zeer duidelijke verhaal, dat pat. deed, bleek dat de suikerziekte bij haar al lang bestond (12 jaar?), maar weinig progressie vertoonde.

Ze is 10 Maart 1919 in het Binnen-gasthuis opgenomen, was na eenige dagen suikervrij. De tolerantie voor koolhydraten bedroeg meer dan 100 gr. wittebrood en 150 gr. aardappelen. Is 12 April d.a.v. op verzoek ontslagen. Acidosis ontbrak. Er was echter chronische nephritis. Gewicht $\pm$ 82 K.G.

Op 13 Maart was het cholesterinegehalte van het bloedserum 2.25 gr. per Liter.

Dien dag was de diurese 1100 cM⁸. S.G. 1024. 1.73 pCt. glucose (totaal per dag 120 gram). Aceton —, albumen +. Het dieet was als volgt: 3½ ons vet vleesch, ½ ons kaas, 40 gr. boter, 2 eieren, 1 K.G. groente, 100 gr. wittebrood, 40 gr. aardappelen.

Vóór opname had pat. van alles gegeten en nooit diët gehouden.

Er waren geen klachten van chronische uraemie.

No. 13. I. F., man, 42 jaar.

Is slechts 1 maal bij mij geweest voor bloedonderzoek. Ver-
toonde *duidelijke xanthosis diabetica*. Was sinds 5 weken moe
en dorstig. Hield diët.

Op 31 Januari 1920 was het cholesterinegehalte van het bloed
2.10 gr. per Liter. Het diët was den vorigen dag: 2 ons
vleesch, 4 eieren, kip, 1 ons kaas, 2 × groente, ½ Liter karne-
melk, 3 sinaasappelen, 1 sneedje glutenbrood.

Het suikergehalte der urine was 3.2 pCt., totale hoeveelheid
urine 1500 gram. Aceton +, diaceetzuur —.

No. 14. v. L., man, 61 jaar.

7 Juni 1919 opgenomen op de afdeeling van Prof. RUITINGA.
19 Sept. d.a.v. overleden.

6½ jaar geleden is glycosurie ontdekt. Had in die jaren geen
enkele klacht. Is den laatsten tijd wat vermagerd.

Met een eiwit-vetdiët zonder koolhydraten hield patiënt
steeds glycosurie. Ook groente- en haverdagen brachten hierin
geen verbetering. De acetonreactie was tot 24 Juli negatief,
daarna positief. Sterke xanthosis van handen en gezicht.

Datum	Hoeevelh. urine	% glucose	Totale hoe- veelh. glucose per dag	Aceton	Diaceet- zuur	β oxy-boter- zuur	Diët	Gew. in K.G.	Chol. gehalte
15 Juni	4500	2.95	132.8	—	—	—	Hoofdkost + 750 cm ³ melk en 200 gr. brood	50.5	1.74
22 „	2200	2.20	48.4	—	—	—	Streng + 150 gr. witbrood	50.5	
27 „	2750	2.27	65	+	—	—	Streng, geen K.H.	51.0	
5 Juli	2800	1.01	28	—	—	—	idem	51.5	
14 „	2400	2.40	57.6	—	—	—	idem	52.4	

Duidelijke xanthosis diabetica. Tusschen 14 en 24 Juli een haverkuur; vóór en na 2 groentedagen.

24 Juli	1700	1.72	29.2	+	—	—	idem		
29 „	4800	0.83	39.8	+	+	—	idem	53	
7 Aug.	4000	0.88	35.2	+	+	—	idem	52	
14 Sept.	1400	0	0	+	—	—	Alcohol dag	49.5	
16 „	3400	0.35	12	+	+	—			
19 „	Exitus door pneumonia lobularis.								

No. 15. M. A. C., vrouw, 34 jaar.

13 Oct. 1919 in B.G. opgenomen. Overleden 14 Oct.

In coma opgenomen, heeft nooit diët gehouden. Ziekte sinds ?

13 Oct. Cholesterinegehalte van het bloed 2.25 gr. per L. (2 bepalingen). Bij lijkopening werd pancreasatrofie en pyonephrose gevonden.

No. 16. A. J., vrouw, 17 jaar. Diagnose: beginnende diabète bronzé.

Sinds voorjaar 1919 steeds lichte geelzucht, wisselend in sterkte. Daarbij heeft de huid een donkerbruine tint gekregen, vooral zeer sterk bij de oksels en de hals. Geen vlekken op het mondslijmvlies, geen glycosurie.

Bloeddruk 118 mM. kwik, dus normaal.

Na injectie van 1 mgr. adrenaline 0.4 pCt. glucose in de urine. Na het gebruik van een pond druiven werd 0.1 pCt. glucose in de urine gevonden.

Bloedsuikerbepaling: Nuchter $0.9 \frac{0}{00}$ — urine suikervrij.

Na 150 gram brood $1.6 \frac{0}{00}$ — i. d. urine 0.1 pCt. glucose.

In het serum is hyperbilirubinaemie, geen verhoogd cholesterinegehalte. Op 11 Dec. 1919 bevatte het serum 1.44 gram cholesterine per Liter.

Hierbij volgt een overzicht der patienten. De eerste zeven zijn de belangrijkste, omdat ze langen tijd zijn waargenomen.

Nummer	Initialen	Geslacht	Leeftijd	Waarschijn- lijke duur sinds begin der ziekte tot half 1919	Tolerantie voor koolhy.	Diët	Gewicht in K.G.	Acidosis	Aard van den diabetes	neph. chrom.	chol. geh. in grammen per L. serum	Bijzonder- heden
1	J. P.	♂	17 j.	2 jaar	0	eiwit-verdiët	49	in begin '18 niet, lat. sterk	zwaar	—	ongev. 3.25	
2	D. D.	♀	14 "	1/2 "	± 0	"Allen"kuur	± 35	gering	"	—	"	xanthos. diab.
3	L.	♂	50 "	meer dan 2 jaar	150 gr.	eiwit-verdiët + koolhy.	± 58	zeer gering	middelzw.	—	"	2.60
4	Ko	♂	32 "	21/2 "	0	eet van alles, veel vet	± 77	sterk	zwaar	—	"	1.86
5	G. S.	♂	41 "	± 3 "	0	eiwit-verdiët + koolhy.	± 66	afwezig	"	—	"	1.80
6	Ke	♂	39 "	± 4 "	0	vet, eiwit, koolhy.	51.5	zeer sterk	"	—	"	3.50
7	M.	♀	70 "	± 10 "	100 gr.	idem		afwezig	licht	+	"	1.80
8	K. H.	♂	56 "	3/4 "	?	eiwit-verdiët	± 64	licht	"	—	"	2.40
9	C.	♂	24 "	± 1 "	0	idem	66 1/2	vrij sterk	zwaar	—	"	2.90
10	S. v. O.	♀	71 "	± 6 "	0	eiwit-verdiët + koolhy.	42	licht	"	—	"	2.40
11	A. V.	♀	49 "	5 "	minder dan 50 gr.	idem	82	afwezig	middelzw.	+	"	1.80
12	Z. B.	♀	60 "	12 "	wittebrood + 100 gr. aardap. meer dan 100 gr. wittebrood + 150 gr. aardap.	idem	82	"	zeer licht	+	2.25	
13	F.	♂	42 "	5 weken	0	eiwit-verdiët	51	licht	zwaar	—	2.10	xanthos. diab.
14	v. Z.	♂	61 "	6 1/2 jaar	0	idem		"	"	—	1.74	xanthos. diab.
15	C.	♀	34 "	?	0	van alles		coma	"	—	in coma 2.25	pyonephrosis

SLOTBESCHOUWINGEN.

Het onderzochte materiaal geeft ons gelegenheid antwoord te geven op de vragen of er verband is tusschen het cholesterinegehalte van het bloedserum en

1. Acidosis.
2. Duur van den diabetes.
3. Leef tijd van den patient.
4. Tolerantie voor koolhydraten.
5. Diët.
6. Xanthosis diabetica.
7. Coma diabeticum.
8. Prognose.

Ad 1. Een duidelijk verband tusschen de sterkte der acidosis en het cholesterinegehalte bestaat niet. De eerste kan sterk zijn en de tweede laag (patient 4) en ook het omgekeerde komt voor (patient 2 op 17 September). Soms vindt men bij sterke acidosis veel cholesterine in het bloed (patient 6), soms bij ontbrekende acidosis normale waarden (patient 5).

Men kan de opmerking maken, dat de reacties in de urine op aceton en diaceetzuur geen juist beeld geven van de mate van zuurvergiftiging, die in het lichaam bestaat, ook wordt de uitscheiding van diaceetzuur door gebruik van bicarbonas natricus zeer beïnvloed. Zelfs het polarimetrisch bepalen van de hoeveelheid β -oxyboterzuur is daartoe nog te onnauwkeurig. De tegenstellingen tusschen acidosis en cholesterinaemie zijn echter zóó groot, dat de gevolgde werkwijze ruimschoots voldoende is om een oordeel toe te laten.

Ad 2 en 3. Groepeer men afzonderlijk de patienten waar de

suikerziekte vijf jaar of langer bestaat en, hen die korter tijd lijdende zijn, dan blijkt de gemiddelde leeftijd van de eersten veel hoger te zijn dan die der laatsten. Terwijl de leeftijd der patienten 7, 10, 11, 12 en 14 wisselt tusschen 49 en 71 jaar, ligt die der anderen tusschen 14 en 56 jaar. Dit is niet toevallig. Diabetes heeft in het algemeen bij oudere personen een minder ernstig karakter dan bij jongeren en een langdurig verloop komt bij hen dus veelvuldiger voor. Bij het beantwoorden der vraag of er verband bestaat tusschen de duur van den diabetes en de maat der cholesterinaemie, moeten we dus met den leeftijd der patienten rekening houden en bedenken, dat jonge lijdens aan suikerziekte door de heftigheid hunner ziekte spoediger na het begin der kwaal in een ziekenhuis opgenomen worden dan ouderen.

Deelen we de patienten in twee groepen, zij, die jonger zijn dan 40 jaar en zij, die daarboven zijn dan *bleekt merkwaardigerwijze, dat de eersten gemiddeld een veel hooger cholesterinegehalte van hun bloedserum hebben dan de laatsten.*

Patient	Leeftijd	Chol. gehalte in grammen per Liter.	Patient	Leeftijd	Chol. gehalte
1	17 j.	± 3.25	3	50 j.	± 2.80
2	14 „	± 3.30	5	41 „	± 1.80
4	32 „	± 1.86	7	70 „	± 1.80
6	39 „	± 3.50	8	56 „	2.40
9	24 „	2.90	10	71 „	2.40
15 ¹⁾			11	49 „	± 1.80
			12	60 „	2.25
			13	42 „	2.10
			14	61 „	1.74
gem. leeft. 25 j.			55½ j.		
gem. chol geh. 2.96			2.12		

Het gemiddelde cholesterinegehalte van het bloedserum der door mij onderzochte diabeteslijders is hooger dan normaal; de verhooging is voor de jeugdige lijdens (beneden de 40 jaar) veel

1) Niet medegerekend, omdat pat. alleen in coma onderzocht is.

sterker dan voor de ouderen. Dit gaat niet op voor iederen lijder afzonderlijk; niet elke patient beneden de 40 jaar heeft een hooger cholesterinegehalte dan één boven de 40 jaar. Zoo had bv. de 50-jarige patient No. 3 steeds hooger waarden dan de 32-jarige No. 4.

Als we de literatuuropgaven nagaan, dan vinden we daarin eene bevestiging van het bovengenoemde. Daar echter niet door alle schrijvers de leeftijd der patienten opgegeven werd, is nauwkeurige vergelijking niet mogelijk. Een blik op het lijstje van pag. 23 is echter voldoende om te zien, dat in het algemeen de hooge waarden gevonden worden bij jonge mensen.

Groepeeren we op dezelfde wijze als mijn eigen materiaal de gegevens der schrijvers, die het totale gehalte aan cholesterine in 1 Liter serum bepaalden, dan vinden we:

28 jaar	2.915	66 jaar	1.510
25 "	3.066	54 "	1.529 ²⁾
30 "	5.891	62 "	1.446 ²⁾
17 "	4.807	68 "	1.756 ²⁾
25 "	21.6 ¹⁾	57 "	1.800
13 "	2.31	57 "	2.479 ²⁾
21 "	2.20	50 "	4.123
24 "	1.60	70 "	0.636
33 "	3.10	42 "	1.950
gem. 22 "	gem. 2.765	gem. 57 "	gem. 1.914

dus ook hier in de eerste groep 0.85 gr. meer dan in de tweede.

Bij normale mensen komen deze verschillen niet voor en is de cholesterinespiegel op elken leeftijd hetzelfde, al vertoont ze bij oude mensen geringe neiging tot stijgen.

Het is dan ook begrijpelijk dat het cholesterinegehalte bij hen, die korten tijd na het begin hunner ziekte opgenomen waren, hooger was dan bij de anderen.

¹⁾ Wegens abnormaal hooge waarde buiten rekening gelaten,

²⁾ Het gemiddelde van 2 bepalingen.

De verklaring van deze hoge cholesterinespiegel bij de jongeren stuit af op onze onkunde, waarom in het algemeen bij jeugdige personen de diabetes zooveel sneller verloopt en zooveel gevaarlijker is dan bij ouderen. In verband met het in de inleiding besprokene moeten wij aannemen, dat de lever bij hen meer in zijn werking gestoord wordt dan bij de laatsten.

Ad 4. De vraag ligt voor de hand of niet zoozeer de leeftijd van den patient als wel de zwaarte van den diabetes de cholesterinespiegel in het bloed beheerscht. Dit moet ontkennend worden beantwoord. Wel zal een ernstige vorm van diabetes vaak met een hoog cholesterinegehalte samen gaan, omdat we beiden vooral bij jeugdige personen zullen aantreffen, maar een direct verband ontbreekt. We bespraken reeds, dat er geen evenredigheid bestaat tusschen acidosis en cholesterinegehalte, maar ook wat de tolerantie voor koolhydraten betreft, is er geen overeenkomst. Patient 5 en 14, die alleen bij een KH vrij diëet geen suiker uitscheidde, hadden steeds een normaal cholesterinegehalte, terwijl het verhoogd was bij patient 3, wiens tolerantie ongeveer 150 gram wittebrood bedroeg.

Ad. 5. Maken de groote verschillen in cholesterinegehalte tusschen de verschillende lijdende aan suikerziekte het al onwaarschijnlijk, dat het dieet daarop van overwegenden invloed is, meer zekerheid krijgt men door een nauwkeurige vergelijking der tabellen. Hiertoe zijn de patienten 1, 2, 3, 4 en 5, die ik geruimen tijd heb kunnen waarnemen, het meest geschikt. 1, 3 en 5 kregen meestal zgn. streng dieet, d. i. koolhydraatvrije kost uit vet, eiwit en groenten bestaande. De hoeveelheid eiwit en vet was voor allen gelijk, alleen de hoeveelheid groente was verschillend. Af en toe werd dit dieet afgewisseld door alcohol- of groentedagen (NAUNYN) of haverkuren (VAN NOORDEN).

In het algemeen was het cholesterinegehalte merkwaardig constant en schommelde het bij elken patient tusschen enge

grenzen. Des te merkwaardiger was het groote verschil, dat steeds tusschen de drie lijders 1, 3 en 5 aanwezig was. Terwijl het choleresterinegehalte van No. 5 vrijwel normaal was (1,80), lag dat van No. 2 tusschen de 2 en 3 gram en gaf No. 1 de hoogste waarden (ongeveer 3,25 gram).

Hoe gering de invloed van het dieet is, bleek ook bij No. 2. Ondanks zeer strenge, lang voortgezette „Allenkuur”, waarbij het voedsel uitermate werd beperkt, was het cholesterinegehalte van het serum hoog.

Ad. 6. Xanthosis diabetica, een eigenaardige geel-oranjeachtige huidverkleuring, die bij lijders aan suikerziekte nogal eens voorkomt en die van icterus is te onderscheiden door het vrijblijven der conjunctivae en het ontbreken van galkleurstoffen in de urine, kwam bij drie der beschreven patienten voor, nl. 2, 13 en 14. Het is opvallend, dat deze afwijking de laatste jaren zooveel vaker wordt waargenomen dan vroeger. Terwijl UMBER ¹⁾ onder honderden lijders slechts tweemaal xanthosis tegenkwam, zag ik de laatste 2 jaren vijf gevallen. Daar de afwijking zoo duidelijk is, dat men ze moeilijk over het hoofd kan zien en ook de lijders zelf ze bemerken, is er dus progressie. Het verschil in behandeling met vroeger jaren schuilt vooral in de grootere toediening van groenten en het ligt voor de hand daarin de oorzaak te zoeken. Uit de waarnemingen van HIJMANS VAN DEN BERG en MULLER ²⁾ is gebleken, dat xanthosis door lipochroom teweegebracht wordt, dat na lipochroomrijken kost het gehalte aan serumlipochroom zeer toeneemt en het laatste uitsluitend of nagenoeg geheel afkomstig is uit het voedsel. Van de meest gebruikelijke voedingsmiddelen bevatten worteltjes, eidooiers, spinazie, sla, boter en mais veel meer lipochroom dan de anderen ³⁾. Worteltjes en mais worden door suikerzieken niet gebruikt en

1) Ernährung- u. Stoffwechsel-Krankheiten, 1914.

2) Ned. T. v. Gen. 1920, II, pg. 127.

3) Ned. T. v. Gen. 1920, II, pg. 129.

de hoeveelheid boter en eieren is in de laatste jaren eerder af-
dan toegenomen. Men moet m. i. de vermeerdering van het
aantal gevallen van xanthosis diabetica dan ook toeschrijven
aan een zeer ruim gebruik van spinazie en sla. Inderdaad wordt
vooral spinazie in het Binnen-Gasthuis aan suikerzieken zeer
veel gegeven. Zooals wel te verwachten was, ontbrak verband
tusschen xanthosis en cholesterinaemie. Van de drie patienten
met xanthosis (2, 13 en 14) bedroeg het gehalte aan cholesterine
resp. 3,30, 2,10 en 1,74 gram.

Ad. 7. Het aantal bepalingen bij comateuze patienten is zeer
gering. Patient C. No. 15, had tijdens haar coma 2.25 gram
cholesterine per liter serum, dus slechts een matige verhooging.
Over den duur harer ziekte was niets bekend, dieet had zij niet
gehouden. Merkwaardig was de sterke stijging bij patient No. 4
wiens cholesterinespiegel steeds normaal was, maar twee weken
voor het coma steeg tot 3.60 gram. REWALD¹⁾ heeft onder-
zoekingen verricht over de hoeveelheid cholesterine in sommige
organen bij coma diabeticum. Hij vond vrijwel steeds normale
waarden en het is dus zeer onwaarschijnlijk, dat bij coma ver-
hoogde afgifte van cholesterine uit een of ander orgaan aan het
bloed plaats vindt. In overeenstemming met het vroeger be-
sprokene moet men aannemen, dat de lever bij coma diabeticum
een grooter deel van het ingevoerde cholesterine achterhoudt
dan in normale omstandigheden.

Ad. 8. Het geringe aantal patienten en de korte tijd van waar-
neming bemoeilijken het vormen van een oordeel over het ver-
band tusschen prognose en cholesterinegehalte. Volgens JOSLIN²⁾
kan men uit dit gehalte geen gevolgtrekkingen voor de prognose
maken, zooals blijkt uit zijn volgende tabel:

¹⁾ Bioch. Ztschr. Bd. 99.

²⁾ The treatment of diabetes 1917, pg. 106.

Aantal gevallen.	Duur.		Cholgeh. in grammen p. Liter serum.	Aantal gevallen.	Duur		Cholgeh. in grammen p. Liter serum.
	Jaren.	Maanden.			Jaren.	Maanden.	
3	—	1—4	2.6	3	—	10	3.3
4	—	7	2.5	4	—	11	3.5
1	—	8	6.5	6	1	0	3.8
3	—	9	4.5	8	1	1	3.8
Totaal	11	allen overleden	gem. 3.4 gr.	21	allen in leven	gem.	3.7

Van mijne patienten zijn No. 1, 2, 4 en 14 overleden. Vergelijken we hun cholesterinegehalte 3 maanden voor den dood dan vinden we resp. 1 2.42 gram ¹⁾

2 3.42 „

3 2.06 „ ²⁾

14 1.74 „ ³⁾

dus een bevestiging van de meening van JOSLIN.

Het is jammer, dat JOSLIN niet den leeftijd en de doodsoorzaken der lijders vermeld heeft. Daar het gehalte aan cholesterine het sterkst verhoogd is bij jeugdige lijders aan suikerziekte en de prognose van dezen slechter is dan van lijders op ouderen leeftijd, moet er wel verband tusschen cholesterinaemie en prognose bestaan. Het is daarom noodzakelijk eene langere periode van onderzoek te nemen dan de 13 maanden van JOSLIN en onderscheid te maken tusschen den dood door coma of door andere oorzaken.

Overzien we de verkregen uitkomsten dan blijkt één omstandigheid voor den graad van hypercholesterinaemie van over-

1) 5 maanden ante exitum.

2) 1½ maand ante exitum.

3) Niet comateus overleden, maar door longontsteking.

heerschenden invloed te zijn, n.l. de leeftijd van den patient. Alle andere factoren, zooals acidosis, tolerantie en diëet, zijn in vergelijking daarmede van geen waarde.

Dit is te merkwaardiger, daar suikerziekte eene stofwisselingsstoornis is, die op nog onbekende wijze in verband staat met den leeftijd van den patient. In het algemeen is diabetes bij jeugdige lijders veel kwaadaardiger dan bij ouderen en verloopt ze anders. Niet alleen, dat de duur bij de eersten korter is, maar ook de acidosis is bij hen sterker en coma komt herhaaldelijk voor, bij de ouderen daarentegen vertoont de ziekte veel minder neiging tot snelle voortschreiding, blijft de zuurvergiftiging meestal binnen enge perken en volgt de dood zelden door coma, maar door andere oorzaken, zooals gangreen, longontsteking, bloedvergiftiging, nierziekte, e.a.

Het komt mij voor, dat we in de sterke verhooging van het cholesterinegehalte bij jonge lijders aan suikerziekte eene uiting moeten zien van de groote stoornis, die in hunne stofwisseling bestaat. Eene verklaring is daarvoor niet te geven, zoolang we niet over het wezen dier ziekte beter zijn ingelicht.

LIJST VAN MEEST GEBRUIKTE AFKORTINGEN.

M. Med. W.	= Münchener Medizinische Wochenschrift.
Beitr. z. Chem. Ph. u P.	= Beiträge zur chemische Physiologie und Pathologie.
Sem. Méd.	= Semaine médicale.
Ber. der Deutsche Chem. Ges.	= Berichte der Deutsche Chemische Gesellschaft.
Z. f. Phys. Ch.	= Zeitschrift für Physiologische Chemie.
Soc. de Biol.	= Société de Biologie de Paris.
D. Med. W.	= Deutsche Medizinische Wochenschrift.
B. Klin. W.	= Berliner Klinische Wochenschrift.
Ziegler's Beiträge	= Ziegler's Beiträge zur Pathologischen Anatomie.
Ned. T. v. Gen.	= Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde.
Journ. of Biol. Chem.	= Journal of Biological Chemistry.
